

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Etat)

par

Ginette SARRAZIN

1^{ère} thèse : Modification de l'activité expérimentale de certains médicaments
dans le paludisme des rongeurs à *Plasmodium Berghei*.

2^{me} thèse : Propositions données par la Faculté

Soutenues le

JURY : MM. QUEVAUVILLER
CAVIER
BINET

Président

Examineurs

T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Etat)

par

Ginette SARRAZIN

1° thèse : Modification de l'activité expérimentale de
certains médicaments dans le paludisme des
rongeurs à Plasmodium Berghei.

2° thèse : Propositions données par la Faculté

Soutenues le

JURY : MM. QUEVAUVILLER
CAVIER
BINET

Président

Examineurs



A mes Parents

A tous ceux qui me sont chers

En témoignage de ma profonde affection.

A Monsieur le Professeur A. QUEVAUVILLER

Professeur d'Hygiène et d'Education sanitaire
à la Faculté de Pharmacie de PARIS

Chevalier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Professeur R. CAVIER

Professeur de Parasitologie
à la Faculté de Pharmacie de PARIS

Chevalier de la Légion d'Honneur

A Monsieur P. BINET

Maître de Conférences
à la Faculté de Pharmacie de PARIS

Pharmacien-Chef des Hôpitaux psychia-
triques

Qui ont dirigé et jugé ce travail.

PERSOMNEL DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

M. MALANGEAU P. Doyen
M. GUILLOT M. O + Assesseur
M. DELAVEAU P. Assesseur
M. RODINEAU L. + Secrétaire Général
Mme. FERRARI S. Attaché principal A.U.
M. JEANDEL L. Attaché A.U.
Mme. ESPINASSE M.L. Attaché A.U.
M. BRENN A. + Attaché A.U.
M. JACOB A. + Attaché A.U.
Mme. MUR A.M. Attaché A.U.
Mlle. FRIZOL E. Attaché A.U.
M. TRICAN J.N. Attaché A.U.

DOYEN HONORAIRE

M. VALETTE Guillaume O. +

PROFESSEURS HONORAIRES

M. LAUNOY L. O +
M. FLEURY P. O +
M. PICON M. O +

PROFESSEURS

M. JANOT M.M.	O +	Membre de 1 ^{er} Institut ..	Pharmacie Galénique (T)
M. VALETTE G.	O +		Pharmacodynamie (T)
M. PARIS R.	O +		Matière Médicale (T)
M. GUILLOT M.	O +		Physique (T)
M. GAUTIER J.A.	O +		Chimie Organique (T)
Mlle. LAMBIN S.	+		Microbiologie (T)
M. RAOUL Y.	+		Physiologie (T)
M. COURTOIS J.	+		Chimie Biologique (T)
M. DOMANGE L.	O +		Chimie Générale et Minérale (T)
M. TRUHAUT R.	O +	Membre de 1 ^{er} Institut ..	Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)
M. MORETTE A.	+		Hydrologie (T)
M. CAVIER R.	+		Parasitologie (T)
M. QUEVAUVILLER A.	+		Hygiène et Education sanitaire (T)
M. MOREAU R.	+		Pharmacie Chimique (T)
M. GERMAN A.			Microbiologie (T)
M. PIETTE M.	+		Hématologie (T)
M. MALANGEAU P.			Chimie Analytique (T)
M. GIRARD M.	+		Biochimie Appliquée (T)
M. DILLEMANN G.			Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T)
M. DEYSSON G.	+		Botanique (T)
M. FLAHAUT J.			Minéralogie (T)
M. RENAULT J.			Chimie Organique (T)
M. LE HIR A.			Pharmacie Galénique (T)
M. BOUDENE C.			Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)

M. LARUELLE P.	Physique (T)
M. ROSSIGNOL P.	Pharmacodynamie (T)
M. MANGEOT A.	Pharmacie galénique industriel- le
M. DELAVEAU P.	Séméiologie et Pathologie générale (T)
M. COHEN Y.	Pharmacodynamie
M. RENAULT H.	Physique
M. BOURDON R.	Chimie Analytique
M. REYNAUD P.	Pharmacie Chimique
M. LE MOAN R.	Toxicologie
M. POISSON J.	Pharmacie Galénique
M. MICHEL R.	Endocrinologie (T)
M. LECLERC M.	Hématologie
M. PERCHERON F.	Chimie Biologique
M. SAVEL J.	Chimie Animale

MAITRES DE CONFERENCES

M. PAOLETTI C.	Toxicologie
M. DESVIGIES A.	Cryptogamie et Technique Bacté- riologique
M. BORY J.	Microbiologie
M. MIOCQUE M.	Chimie Organique
M. GUIGNARD J.L.	Botanique Générale
M. GOUNELLE J.C.	Physiologie
M. BINET P.	Biologie Animale
M. COMBET FARNOUX C.	Chimie Organique
Mme. FLAT M.	Législation et Déontologie Phar- maceutique
M. DELACOUX E.	Pharmacie Chimique
M. DUCHON D'ENGENIERES M. .	Chimie Organique

M. ADOLPHE C.	Physique
M. GUERINET M.	Chimie Analytique
M. DIDRY J.	Mathématiques appliquées aux Sciences expérimentales
M. KHODADAD P.	Chimie Minérale
M. PUISIEUX F.	Pharmacie Galénique
M. GUERIN H. (Chargé de cours).	Matière médicale
M. PERLES R. (dél.)	Chimie Biologique
M. YONGER J. (dél.)	Chimie Analytique
M. MESTRE J. (dél.)	Botanique
M. RIVET J. (dél.)	Chimie Générale et Minérale
M. HAZEBROUCQ G. (dél.)	Physique
M. BOURRINET P. (dél.)	Hygiène
M. ETIENNE J. (dél.)	Mathématiques
M. SOULEAU Ch. (dél.)	Chimie Générale et Minérale
M. HAMON M. (dél.)	Chimie analytique
M. AGNERAY J. (dél.)	Biologie
M. DREUX C. (dél.)	Biochimie Appliquée
M. ROUSSELET F. (dél.)	Chimie Analytique

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

M. GESTEAU P. +
M. GUERIN H. +
M. HARISPE M.
Mlle. LONGUEVALLE S.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES
(Liste alphabétique)

M. ADAM Yves T.P. Pharmacie Chimique
5e A.
M. AYMARD Pierre E.D. Physiologie

Mlle. BARNIER Suzanne (dél.)		Mathématiques
Mlle. BERNARD Jacqueline		Bactériologie 5e A.
M. BESANCON Pierre (dél.)		Mathématiques
Mme. BLANC Jeanine		E.D. Chimie Organique 1 ^{re} A.
Mme. BONALY Jacqueline (dél.)		E.D. Botanique 1 ^{re} A.
Mlle. BOURNIQUE Claude		T.P. Physiologie Végétale
M. BRALET Michel (dél.)		E.D. Zoologie 1 ^{re} A.
M. CANAL Jacques (dél.)		Biochimie appliquée 5e A.
M. CARLIER Alain		C.E.S. Pharmacie Galéni- que Industrielle
M. CARRE Daniel (dél.)		Mathématiques
Mlle. CARRERE Clothilde		T.P. Microbiologie 4e A.
Mme. CENAC Jacqueline		C.E.S. Parasitologie
M. CERCEAU Henri (dél.)		E.D. Chimie Minérale 1 ^{re} A.
Mme. CHARPENTIER Madeleine		E.D. Chimie Générale et Minérale
M. CHERON J. Marie (dél.)		T.P. Chimie Biologique
Mlle. CHOIX Marguerite		T.P. Pharmacie Galénique
Mlle. CLAIR Geneviève		E.D. Essais Médicaments Végétaux
M. DAGRON Christian		E.D. Chimie Générale et Minérale
M. DAVY Jean (dél.)		C.E.S. Biochimie
Mlle. DECAUDIN M. Thérèse		T.P. Parasitologie 4e A.
M. DELATTRE Jacques (dél.)		Biochimie Appliquée 5e A.
M. DELCOURT Alain (dél.)		E.D. Botanique
M. DOUSSIN Alexandre		T.P. Chimie Analytique 5e A.
Mlle. DUMANT Geneviève		C.E.S. Contrôle Médica- ments (Physicochim.)
Mme. DUPONT Charlotte		T.P. Pharmacodynamie
M. ETIENNE Guy		T.P. Pharmacie Galénique
Mme. FAURE Liliane		E.D. Chimie Organique

Mlle. FLEURY Solange	E.D. Chimie Analytique Quantitative 2e A.
Mlle. FOGLIETTI Anne-Marie	T.P. Chimie Biologique
M. GIRARDEAU François (dél.) ..	T.P. Chimie Organique 5e A.
M. GOBERT Jean (dél.)	T.P. Zoologie 1 ^{re} A.
Mlle. GOURSAT Marie-José	E.D. Botanique 1 ^{re} A.
M. GROSSIORD J. Louis (dél.) ..	T.P. Physique 1 ^{re} A.
Mlle. GUILLOUX Edith (dél.) ...	T.P. Chimie Biologique
M. HARISPE Jean +	T.P. Chimie Organique 2e A.
M. HENRY Jacques	Essais médicaments chimi- ques et galéniques
Mme. HUBERT Jeanne	C.E.S. Bactériologie, Immu- nologie
Mme. JULIEN Maud	E.D. Physique 2e A.
M. JULIEN René	E.D. Chimie Générale et Minérale 1 ^{re} A.
Mlle. JUID Yvonne	C.E.S. Microbiologie, Bactériologie
M. LALLEGERIE Pierre (dél.) ...	C.E.S. Biochimie
M. LAROCHE Jacques	Hygiène Education sani- taire
M. LEBOEUF Michel	C.E.S. Pharmacotechnie Galénique
Mme. LEDUC Yvette	Chimie Analytique Qualita- tive
M. LEGENDRE Lucien (dél.)	T.P. Chimie Organique 2e A.
Mme. LEGER Nicole	Parasitologie 5e A.
M. LELUAN Georges	Bactériologie C.E.S.
M. LELUC Robert	T.P. Microbiologie 5e A. et Biologie
M. LEMAY René	Législation
M. LEMONNIER Alain	T.P. Chimie Analytique Quantitative
M. LEPAREUR Christian (dél.) ..	Mathématiques

Mme. LEQUANG Thuan (dél.)	T.P. Chimie Analytique Qualitative
M. LEVILLAIN Pierre	E.D. Chimie Analytique 1 ^{re} A.
Mme. LEVY Françoise (dél.)	E.D. Botanique 2e A.
M. LIKFORMAN Joseph	E.D. Physique 1 ^{re} A.
Mlle. LONGEVIALLE Monique	E.D. Botanique 1 ^{re} A.
M. MACCARIO Jean (dél.)	Mathématiques
M. MAHUIER Georges	T.P. Chimie Analytique Qualitative
M. MANDEREAU Jean	C.E.S. Pharmacotechnie Chimique
M. MANET Léon	Chimie Biologique C.E.S.
M. MARTIN FRERE Henry	T.P. Chimie Générale et Minérale 1 ^{re} A.
M. MAUGUEN Yves (dél.)	Mathématiques
Mlle. MICHELET Annick	E.D. Chimie Générale et Minérale 2e A.
Mlle. MORIN Hélène	C.E.S. Pharmacodynamie
Mme. MOURY Jacqueline (dél.) ..	T.P. Zoologie 1 ^{re} A.
M. N'GUYEN Phu Lich (dél.)	C.E.S. Toxicologie
Mme. NOTTEGHEM M. Jacqueline ..	T.P. Parasitologie 4e A.
Mme. PANOUSE Jacqueline	Microbiologie et Virologie C.E.S.
Mme. PAOLAGGI Françoise	C.E.S. Electrochimie
M. PARIS Michel	C.E.S. Contrôle médicaments (biologie)
M. PESTIS Jean	T.P. Anatomie Physiologie Humaines
Mme. PIETTE Colette	Hématologie Biologie 5e A.
M. POUILLAIN Pierre	C.E.S. Hématologie
M. POUSSET Jean-Louis	Chimie Extractive
M. QUENEZ Pierre	T.P. Chimie Générale et Minérale 1 ^{re} A.
Mme. ROBERT Monique	C.E.S. Immunologie Microbiologie
M. RODIER Noël (dél.)	E.D. Physique 2e A.

Mlle. ROLLEN Alice +	T.P. Botanique 1 ^{re} A.
Mlle. ROUSSELET Renée	Essais Médicaments Végétaux
Mme. RUDLER M. (dél.)	E.D. Chimie Organique
Mme. SALES Nicole	T.P. Physiologie
M. SCHUSTER Jean	Toxicologie 4e et 5e A.
Mlle. SORIA Claudine	Biochimie Appliquée 5e A.
Mme. SEILLER Monique	T.P. Pharmacie Galénique Industrielle
Mlle. STRUPLER Nicole	E.D. Chimie Générale et Minérale 1 ^{re} A.
M. THUONG CONG TRIEU	T.P. Chimie Analytique Quantitative
Mlle. TROUPEL Solange (dél.) ..	T.P. Chimie Analytique Quantitative
M. VIERFOND J. Michel	T.P. Chimie Organique 5e A. (synthèse organique)
M. VILLIERS Jacques	T.P. Physique 2e A.
Mme. WELBY Josette (dél.)	T.P. Pharmacie Galénique

BIBLIOTHEQUE

Mlle. RUYSSSEN Y. +	Conservateur en Chef
Mme. DESGRIPPES A.	Conservateur
Mlle. BOUVRESSE A.M.	Bibliothécaire
Mme. COULET M.A.	Bibliothécaire
Mlle. LANGLOIS C.	Bibliothécaire

	(+ Chevalier
Légion	) O Officier
d'Honneur	(C Commandeur
	)

I N T R O D U C T I O N

La pathopharmacodynamie telle que la définit QUEVAUVILLER (35) est l'étude chez l'animal des modifications engendrées par un état pathologique le plus souvent chronique sur les actions de divers réactifs pharmacologiques non spécifiques de la maladie considérée.

C'est ainsi qu'avec ses élèves il a successivement étudié les effets d'un état tuberculeux (LAROCHE (28)), alcoolique (BOURRINET (5)), diabétique (PODEVIN (34)) hyperlipidique (FAUQUET (15)). Madame FOUSSARD-BLANPIN étudie les effets d'un terrain cancéreux et QUEVAUVILLER et CHARTIER (36) se penchent sur le problème de l'animal infesté par Trypanosoma Brucei.

Au cours de ce travail nous avons observé l'influence du parasitisme à Plasmodium Berghoi, sur la réactivité des animaux à diverses classes de médicaments. Nous avons été limitée dans le choix de ces médicaments par le fait que seuls la Souris et le Rat sont réceptifs au paludisme expérimental dans les conditions d'emploi au laboratoire.

Nous avons donc étudié :

- . les médicaments du système nerveux central (anesthésiques généraux, anesthésiques locaux, analgésiques, neuroleptiques et tranquillisants, excitants),
- . les médiateurs du système nerveux végétatif,
- . les médicaments de la fibre musculaire,
- . les médicaments de la jonction neuromusculaire

./...

Avant d'exposer les résultats de ce travail, je tiens à exprimer ma reconnaissance aux membres de mon jury.

Je remercie Monsieur le Professeur QUEVAUVILLER. Il m'a accueillie dans son laboratoire malgré l'exiguité des lieux et en me confiant le sujet de cette thèse, m'a donné la joie de participer à ses recherches sur la Patho-pharmacodynamie.

Il m'a encouragée par ses conseils, stimulée par ses critiques et surtout réconfortée par la simplicité bienveillante de sa présence.

Qu'il trouve ici le témoignage de mon affectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur CAVIER a accepté de juger ce travail. Qu'il veuille accepter ici mes remerciements très déférents.

Monsieur BINET a accepté de faire partie de mon jury. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

Je tiens à remercier mes amis du Laboratoire d'Hygiène, Mesdames LEVRIER et CHARTIER, Mademoiselle CHALCHAT, Messieurs LEVY, PODEVIN, FAUQUET, BOURRINET, MALATRAY dont la présence a contribué à faire de ce temps de travail une période d'échanges très sympathiques.

Je dois une intention particulière à Mademoiselle GARCET qui m'a conseillée dans la présentation de ce travail et à Madame PERTCHOUK qui en a assumé la réalisation.

CHAPITRE I

LE PALUDISME DES RONGEURS A PLASMODIUM BERGHEI

Au cours de ce chapitre nous ferons successivement une étude rapide de l'agent infectant, de l'évolution de la maladie chez la Souris et le Rat, des divers facteurs influençant cette évolution et enfin nous exposerons de façon plus détaillée les méthodes que nous avons employées pour l'obtention d'animaux paludéens.

I - L'AGENT INFECTANT : PLASMODIUM BERGHEI

Depuis que VINCKE et LIPS (52) ont en 1948 découvert chez un rongeur Thamnomys surdaster le Plasmodium Berghei qui est transmissible à la Souris et au Rat, de nombreux auteurs en particulier VAN DER BERGHE et coll. (51), GAILLARD et LAPIERRE (21), MERCADO et COATNEY (32), TASSIN (48) et J. LOUW (30) se sont penchés sur son étude et sur l'emploi que l'on peut en faire dans l'étude des antimalariques. Comme tout Plasmodium, la reproduction du Plasmodium Berghei peut être sexuée chez l'insecte vecteur (Anopheles durenii) ou asexuée chez l'hôte. Cependant l'inoculation naturelle de l'insecte au rongeur n'ayant pu être observée que très rarement c'est surtout le cycle schizogonique chez le rongeur qui est bien connu.

SERGEANT et PONCET (43) ont décrit de façon très précise la morphologie et le cycle asexué du Plasmodium Berghei chez la Souris et le Rat blanc. Sur un étalement sanguin provenant d'un animal parasité et coloré par le Giemsa on peut voir les formes parasitaires suivantes :

- . les trophozoïtes jeunes de forme annulaire, bleus, avec une vacuole nutritive et un noyau rouge. Ces formes peuvent être libres dans le sang ou intraglobulaires.

- . les trophozoïtes murs, oblongs à cytoplasme bleu, sans vacuole, à noyau rouge.

- . les schizontes, qui proviennent de la division du noyau du trophozoïte sans division du cytoplasme. Ils sont intraglobulaires et l'hématie est hypertrophiée.

- . les corps en rosace sont l'arrangement à l'intérieur de l'hématie des différentes cellules qui se sont constituées autour de chaque noyau du schizonte. Ces différentes cellules, les mérozoïtes seront libérés dans le sang lors de l'éclatement de l'hématie parasitée et le cycle recommencera par transformation des mérozoïtes et trophozoïtes.

Il n'est pas rare d'observer une hématie parasitée par plusieurs trophozoïtes qui poursuivent leur développement de façon indépendante.

La présence des gamétocytes qui sont à l'origine de la reproduction sexuée et qui se forment par transformation des mérozoïtes a été très controversée par différents auteurs. SERGEANT et PONCET (40) nient leur existence dans le sang périphérique ou central de souris ou de rats parasités, tandis que QUEVAUVILLER et LOUW (37) en ont signalé parfois la présence. Il en est de même pour les formes exo-

érythrocytaires dont l'existence dans les tissus des animaux parasités est très controversée. Les plasmodies trouvées dans le foie par exemple seraient dues à un développement intra érythrocytaire initial dans les organes qui précède le cycle schizogonique sanguin périphérique (QUEVAUVILLER et LOUW (37)).

II - FACTEURS MODIFIANT LA RECEPTIVITE DES RONGEURS AU PLASMODIUM BERGHEI

L'évolution du paludisme chez les rongeurs varie suivant le mode d'infestation et suivant l'espèce.

- Mode d'infestation

. Nous verrons lors de l'étude du paludisme de la Souris que la durée de la période prépatente est fonction du nombre de parasites injectés.

. GAILLARD et LAPIERRE (21), FABIANI et coll. (13), SCHNEIDER et SCHNEIDER (38) ont montré l'influence de la voie d'administration du Plasmodium chez la Souris et le Rat. Les voies intracardiaque, veineuse et péritonéale sont celles qui provoquent une maladie qui évolue rapidement vers la mort chez la Souris.

Au contraire les voies sous-cutanée et intramusculaire évoluent lentement chez la Souris et peuvent entraîner des échecs chez le Rat.

La voie orale ne paraît pas efficace chez le Rat (SERGENT, PONCET (45)).

- Espèce animale

. Toutes les espèces de rongeurs ne sont pas réceptives de la même façon.

Certains animaux comme le Hérisson, la Gerbille d'Afrique du Nord et le Cobaye présentent une résistance innée (SERGENT, PONCET (41) (44) (46)).

D'autres comme le Lapin ne sont sensibles au Plasmodium que si on les infeste à la naissance (DESCHENS et LAMY (7)).

Le Hamster parasité par le sang de souris paludéennes présente une maladie toujours mortelle. Une certaine résistance ne s'établit que sur des hamsters de plus d'un an (DURAND et MATHIS (8)).

Les échecs chez le Rat sont plus fréquents chez des animaux d'un poids supérieur à 300g et la mortalité qui n'est que de 5 à 10 % chez des adultes passe à 50 % chez des animaux de moins de 50g (GAILLARD et LAPIERRE (19)).

Enfin GREENBERG et coll. (24) signalent chez la Souris d'une même souche une survie plus longue chez les femelles que chez les mâles.

III - EVOLUTION ET SIGNES DE LA MALADIE CHEZ LA SOURIS ET LE RAT

L'évolution du Paludisme à Plasmodium Berghei est différente chez la Souris et le Rat.

./...

a) Chez la Souris

FABIANI et ORFILA ont très bien décrit les caractères de cette maladie (10). Après l'infestation artificielle, l'évolution du paludisme de la Souris se déroule en 4 phases se terminant toujours par la mort :

. la période prépatente pendant laquelle il n'est pas possible de déceler de parasites dans le sang. La durée de cette période dépend du nombre de parasites administrés et de la voie utilisée. Elle varie de quelques minutes lorsque l'on administre plus de 5.10^6 parasites par voie intrapéritonéale à une semaine pour des doses plus faibles administrées par voie sous-cutanée (FABIANI et coll. (14)).

. la période patente au cours de laquelle il est facile de voir les parasites dans le sang périphérique, mais où aucune manifestation pathologique n'est décelable macroscopiquement. Les animaux ont un comportement normal. A la fin de cette période qui se prolonge pendant 4 jours environ, la parasitémie est d'environ 20 hématies parasitées pour 100.

. la période d'état, de durée très variable (de 5 à 10 jours) est celle pendant laquelle les symptômes apparaissent. On observe une diminution du poids, de l'apathie, un hérississement des poils et la pâleur des yeux et des oreilles. La parasitémie peut atteindre 40 à 70 % d'hématies parasitées.

. la période terminale aboutissant à la mort entre le 7e et 15e jour, les animaux sont de plus en plus apathiques, dyspnéiques. La mort survient après des convulsions intermittentes et un phénomène de Cheyne-Stokes.

A l'autopsie les organes les plus touchés macroscopiquement sont le coeur, le foie, les reins et la rate, qui sont congestionnés, hypertrophiés et qui prennent une couleur gris noirâtre.

Une étude histologique pratiquée pendant la période patente montre les modifications suivantes :

. Le foie est l'organe le plus atteint. Nous avons retrouvé la dégénérescence et l'infiltration lipidique des hépatocytes signalées par QUEVAUVILLER et LOUW (37). Nous avons observé une surcharge en pigment malarique du réseau Küppférien et réticulocytaire. Sont respectés l'agencement trabeculaire, la réserve glycogénique et les sinus vasculaires.

. La rate présente les trois altérations suivantes :

- un engorgement hématique de la pulpe rouge,
- une réaction réticulocytaire et
- une lobulation fibroblastique.

. La surrénale

QUEVAUVILLER et LOUW (37) ont observé une hypertrophie du cortex. Cette atteinte corticale avait aussi été observée par GOLDEN et OVERMAN (22) dans le paludisme du Singe et lors d'atteinte humaine par le Plasmodium Falciparum.

Par ailleurs SINGH et BASU (47) expliquent l'hypoglycémie des animaux paludéens par une insuffisance adrénalinique.

. Lors des examens que nous avons pratiqués sur les souris paludéennes, nous avons observé une structure histo-

logique normale des reins et du coeur.

En dehors de la très forte anémie (1 à 2 millions d'hématies/mm³) observée pendant la phase d'état, les modifications hématologiques observées par GAILLARD et LAPIERRE (20) portent surtout sur la formule leucocytaire. Le nombre des leucocytes passe de 9 à 10.000/mm³ chez les animaux sains à 120.000 chez les paludéens et la formule est la suivante :

	Normal	Paludéen
. Granulocytes	20 %	60 %
. Lymphocytes	70 %	23 %
. Monocytes	10 %	17 %

Nous avons observé ainsi que le décrivaient FABIANI et coll. (11) de grandes variations de la glycémie. Elle diminue de 25 à 50 % au cours de la période patente, puis se rétablit pendant la période d'état pour s'effondrer à nouveau la veille et le jour de la mort. Ces auteurs ont observé une diminution de 40 à 80 % du glycogène hépatique. Lors de l'examen histologique que nous avons pratiqué les colorations spécifiques du glycogène n'ont pas montré de variations de celui-ci.

b) Chez le Rat

L'infestation par le Plasmodium Berghei venant du sang d'une Souris paludéenne, entraîne chez le Rat des réactions très différentes de celles observées chez la Souris (SERGENT (39)).

En effet si l'administration a été faite par voie intrapéritonéale, on observe après une semaine d'incubation

./...

un accès parasitaire aigu qui n'est mortel que dans 5 à 10 % des cas.

Si les Plasmodium ont été inoculés par voie sous-cutanée, l'accès ne se produit que dans 87 % des cas. Les 13 % restant résistent de même à une deuxième, troisième et quatrième inoculation. Il s'agirait d'une résistance acquise (SERGENT, PONCET (42)).

Après infestation intrapéritonéale, le maximum de la parasitémie se situe vers le 14^e jour, elle diminue ensuite jusque vers le 20^e jour date à laquelle on ne voit plus de Plasmodium lors d'un étalement sanguin. Cependant le sang reste encore virulent jusqu'au 45^e jour lorsqu'on l'administre à la Souris (LEVADITI et VAISMAN (29)).

Si l'on pratique l'autopsie d'un Rat douze jours après l'infestation on observe une hypertrophie du foie, de la rate et des reins qui sont colorés en gris brunâtre. Nous avons en effet relevé les augmentations de poids suivantes de ces différents organes :

Foie	17 %
Rein	29 %
Rate	246 %

Dans tous les cas, les poids des organes étaient exprimés en grammes pour 100g de poids corporel.

Recherche personnelle sur la cholérèse

En raison de l'altération hépatique décelée à l'histologie chez la Souris, et de la légère hypertrophie de cet organe chez le Rat, nous avons voulu voir s'il y

avait une modification de la sécrétion biliaire.

Des rats mâles d'un poids moyen voisin de 160g sont anesthésiés par injection intrapéritonéale d'une solution à 50 % d'uréthane dans le soluté isotonique de ClNa. Après laparatomie on insère un cathéter de polyvinyl dans le canal cholédoque et on recueille la bile pendant quatre heures en notant le volume écoulé toutes les demi-heures.

Deux essais ont été effectués sur des lots de 8 rats normaux et 8 rats paludéens depuis huit jours. Nous avons pu observer ainsi que le montre le tableau n° 1, une légère augmentation non significative du volume sécrété par les rats malades.

T A B L E A U N° 1
CHOLECISTE CHEZ LE RAT NORMAL ET PALUDEEN

Moyenne des volumes sécrétés exprimée en ml									
	1/2h	1h	1h30	2h	2h30	3h	3h30	4h	4h30
(Rats sains	0,3	0,6	0,8	1,1	1,3	1,5	1,7	2,0	2,2
(Rats paludéens	0,4	0,8	1,1	1,3	1,6	1,9	2,1	3,4	2,6

La concentration de la bile est identique dans les deux cas mais la différence de couleur de celle-ci nous a entraînée à faire des dosages de bilirubine totale.

Lors du premier essai, on a pu observer une augmentation de 614 % significative du taux de bilirubine totale

exprimée en mg/l de bile. Le second essai a montré une variation dans le même sens moins importante (309 %) mais hautement significative. Les résultats sont exprimés dans le tableau n° 2.

T A B L E A U N° 2

TENEUR DE LA BILE EN BILIRUBINE TOTALE EXPRIMÉE EN mg/l

	1 ^{er} essai		2 ^e essai	
	Valeur moyenne	Variation	Valeur moyenne	Variation
(Rats normaux :	40,9 ± 6,3		54 ± 3	
(Rats malades :	273 ± 79	+ 614 %	221 ± 35	+ 309% ⁺⁺
		F = 8,68		F = 17,6

La recherche de bilirubine dans le sang a été négative. Cette très forte augmentation de la bilirubine totale dans la bile est due sans nul doute à la destruction très importante des hématies lors de l'éclatement des corps en rosace du Plasmodium.

L'atteinte hépatique ne semble donc pas toucher la fonction biliaire (ou bilioexcrétrice) du foie, ainsi que le signale chez l'homme TUSYUBZHANOVA (50). Parallèlement cet auteur observe une atteinte de la fonction détoxifiante décelée chez l'homme lors de l'utilisation du test de la synthèse de l'acide hippurique.

FABIANI et coll. (15) ont montré l'influence de la splénectomie chez des rats infestés par Plasmodium Berghei.

Cette ablation provoque chez les animaux dont le sang n'est plus virulent pour la Souris un réveil de l'infection qui est alors souvent mortelle.

Chez la Souris FABIANI et coll. (12) ont observé que la splénectomie supprimait le choc acétylcholinique qui survient souvent dans la première semaine qui suit l'infestation. Ce choc est dû à une baisse de l'activité cholinestérasique consécutive à la plaquettopénie.

Etant donné la grande affinité des plasmodies pour les réticulocytes, toute variation de la réticulocytose entraîne des modifications de l'évolution de la maladie (FABIANI et coll. (9)).

Ainsi l'injection de vitamine B₁₂, de chlorhydrate de phénylhydrazine ou encore de cortisone qui augmente la réticulocytose entraîne une parasitémie beaucoup plus forte (JACKSON (26)).

Inversement des transfusions de sang provenant de rats neufs empêchent l'élévation de la réticulocytose, la parasitémie ne dépasse alors pas 2 à 3 %.

IV- OBTENTION DES ANIMAUX IMPALUDÉS UTILISÉS LORS DE CE TRAVAIL

Au cours de ce travail nous avons utilisé des souris et des rats impaludés de la façon suivante :

- Souris

Des souris blanches, mâles, d'un poids moyen de 18g et provenant du même élevage que les témoins sont impaludées par injection intrapéritonéale de sang virulent pro-

venant d'une Souris ou d'un Rat souche⁺. Ce sang est prélevé chez la Souris par ponction cardiaque ou section des carotides et chez le Rat par ponction de l'aorte abdominale après une légère anesthésie à l'éther.

Une numération des hématies selon la technique habituelle, suivie d'un examen d'un frottis sanguin coloré au May-Gründwald-Giemsa, permet de connaître le nombre d'hématies parasitées par mm³ de sang. On dilue alors le sang virulent avec de l'eau citratée à 2 % afin d'inoculer à chaque souris environ 50 millions d'hématies parasitées sous un volume de 0,2 ml.

Pour nos essais nous utilisons les animaux à la période patente c'est-à-dire 3 à 4 jours après l'inoculation quand le sang renferme environ 10 à 20 hématies parasitées sur 100:

- Le Rat

Nous avons pratiqué l'impaludation du Rat dans deux cas : soit pour obtenir un lot de rats paludéens afin de faire une expérience, soit pour conserver la souche.

Dans le premier cas, le mode opératoire est voisin de celui utilisé pour l'impaludation de la Souris mais

⁺ Nous remercions le service de parasitologie de l'Institut PASTEUR qui a bien voulu nous communiquer la souche.

le nombre d'hématies parasitées injectées est plus grand (100 millions). Par ailleurs nous utilisons les rats une semaine après l'infestation. Lorsque les rats sont infectés dans le but de garder la souche de Plasmodium, l'impaludation est plus massive (250 millions environ) soit 0,2ml de sang non dilué. Dans ces conditions les rats que nous choisissons d'un poids moyen d'environ 250g restent virulents pour des infestations ultérieures pendant environ trois semaines.

C H A P I T R E . II .

ACTION DES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL SUR L'ANIMAL IMPALUDE

I - LES ANESTHESIQUES GENERAUX ET LES HYPNOTIQUES

1) L'Ether

L'éther est un anesthésique général volatil actif par voie pulmonaire ; il induit rapidement un sommeil de courte durée. Nous avons étudié son action chez la Souris selon une méthode adaptée de celle de BOISSIER (3). Des groupes de 2 souris, une normale et une impaludée sont placées dans une atmosphère saturée en éther pendant un temps constant de 2mn30sec. Le sommeil se traduisant par une perte du réflexe de posture et le réveil par le rétablissement de celui-ci, on mesure le temps de sommeil de chaque animal après son retour en atmosphère normale. En moyenne le temps de sommeil des témoins est de 55 secondes et celui des souris impaludées de 150 secondes. On calcule ensuite le pourcentage de variation de ce temps de sommeil.

L'expérience a été faite en deux fois. Les résultats sont les suivants :

./...

	1 ^{er} essai (19 groupes)	2e essai (27 groupes)
Pourcentage moyen d'augmentation	107 %	310 %
Nombre de groupes où seules les souris paludéennes ont dormi:	3	6
Nombre de groupes ne présentant pas de variations	2	2

Ils montrent une nette augmentation du temps de sommeil à l'éther des souris malades.

Le paludisme à *Plasmodium Berghei* sensibilise donc très fortement la Souris à l'action hypnotique de l'éther.

2) L'Uréthane

Nous l'avons utilisé chez le Rat. Des rats normaux et paludéens d'un poids moyen voisin de 200g sont répartis en lots de 10 animaux ; ils reçoivent par voie intrapéritonéale 0,2 ml d'une solution d'uréthane dans le soluté isotonique de NaCl, à une concentration telle que l'on administre ainsi 750 mg et 1 g par Kg de poids corporel.

./...

A la faible dose (750 mg/Kg) 36 % des rats normaux n'ont pas dormi tandis que ce pourcentage ne s'élevait qu'à 14 % chez les paludéens. Le temps moyen de sommeil est de 4 minutes pour les sains et de 13 minutes 36 secondes chez les malades. Cette dose d'uréthane est trop faible mais permet de voir une plus grande sensibilité des animaux paludéens à l'action hypnotique de ce corps.

Nous retrouvons cette variation de réactions avec la plus forte dose (1 g/Kg).

Cet essai a été pratiqué en deux fois sur 10 animaux par lot à chaque fois. En raison de conditions climatiques différentes lors des 2 essais nous n'avons pas pu cumuler les lots. Les résultats absolus sont différents entre les 2 essais mais les variations sont parallèles. Les résultats sont les suivants :

		Rats normaux	Rats paludéens	Variation
1 ^{er} essai	Pourcentage de non sommeil	30 %	0	
	Temps de sommeil moyen	110 mn. $\pm$ 26	206 mn. $\pm$ 40	+ de 86 %
2 ^e essai	Pourcentage de non sommeil	50 %	-	
	Temps de sommeil moyen	29 mn. $\pm$ 12	62 mn. $\pm$ 15	+ de 53 %

L'état paludéen entraîne donc une plus grande sensibilité des rats à l'action hypnotique de l'uréthane.

3) Les barbituriques

Nous avons étudié trois barbituriques :

- . le Phénobarbital, d'excrétion rénale dominante,
- . le Mébubarbital, d'excrétion hépatique dominante,
- . le Penthiobarbital fixé dans les lipides puis excrété par le foie et le rein.

a) le Phénobarbital

Le phénobarbital sodique est administré par voie I.P. à la dose de 150 mg/Kg à deux lots de 10 souris d'un poids moyen voisin de 20g. Un lot est constitué de souris normales servant de témoins tandis que l'autre est formé de souris paludéennes. On note le temps d'endormissement et le temps de sommeil pour chaque animal, le premier étant exprimé en secondes et le deuxième en minutes. Ainsi qu'on peut le voir dans le tableau n° 3, 50 % des souris normales n'ont pas dormi, la moyenne des temps d'endormissement des autres étant de 1647 secondes et la moyenne de leurs temps de sommeil de 136 minutes. Au cours de cette même expérience, le temps moyen d'endormissement des souris paludéennes est de 1092 secondes, celui du temps de sommeil est de 278 minutes, et seulement 10 % des animaux de ce lot n'ont pas dormi.

Nous pouvons donc observer une sensibilité plus grande des souris paludéennes au phénobarbital puisque pour la même dose un plus grand nombre de souris dorment et on enregistre une augmentation de 104 % du temps de sommeil. Cette variation est significative.

./...

T A B L E A U N° 3

HYPNOSE INDUITE PAR LE PHENOBARBITAL SODIQUE - 150 mg/Kg PAR VOIE INTRAPERITONEALE

SOURIS NORMALES				SOURIS PALUDEENNES			
n°	Temps d'endormissement en secondes	Temps de sommeil en minutes	n°	Temps d'endormissement en secondes	Temps de sommeil en minutes		
1	pas de sommeil	pas de sommeil	1	630	420		
2	2080	150	2	1425	335		
3	pas de sommeil	pas de sommeil	3	1400	61		
4	pas de sommeil	pas de sommeil	4	960	345		
5	1341	225	5	940	345		
6	2220	2	6	990	330		
7	1050	273	7	pas de sommeil	pas de sommeil		
8	pas de sommeil	pas de sommeil	8	880	325		
9	1545	30	9	1350	173		
10	pas de sommeil	pas de sommeil	10	1260	170		
M	1647 ± 222	136 ± 53	M	1092 ± 92	278 ± 38 ⁺	F = 4,78	
				Diminution 33 %			Augmentation 104 %
				F 0,05 = 4,75 - F 0,01 = 9,33			
50 % des souris n'ont pas dormi			10 % des souris n'ont pas dormi				

La détermination de la toxicité par voie intrapéritonéale du phénobarbital chez la Souris normale et paludéenne est faussée par la mortalité causée par le Plasmodium. Nous avons cependant noté dans les 2 heures suivant l'administration du phénobarbital une dose minimale mortelle de 500 mg/Kg pour les souris normales et de 400 mg/Kg pour les souris paludéennes.

b) Mébubarbital sodique

Dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, le mébubarbital sodique a été administré à la dose de 60 mg/Kg par voie intrapéritonéale.

Les souris paludéennes présentent une très forte augmentation de la sensibilité à ce barbiturique. En effet nous avons observé, ainsi que le montre le tableau n° 4 une diminution de 30 % du temps d'endormissement et une augmentation de 210 % du temps de sommeil, ces 2 variations étant hautement significatives. De plus nous n'avons pas observé de mort dans le lot témoin tandis que 44 % des souris paludéennes sont mortes.

Enfin, 100 mg/Kg de mébubarbital sodique administrés à des souris témoins provoquent un sommeil long mais pas de mort, alors que 80 mg/Kg tuent 50 % des animaux impaludés.

c) Penthiobarbital

Dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, le penthiobarbital sodique a été administré à la dose de 60 mg/Kg par voie intrapéritonéale à des souris normales et paludéennes.

T A B L E A U N° 4

HYPNOSE INDUITE PAR LE MEUBARBITAL SODIQUE - 60 mg/kg PAR VOIE INTRA-PÉRITONÉALE

SOURIS NORMALES			SOURIS PALUDENNES		
n°	Temps d'endormissement en secondes	Temps de sommeil en minutes	n°	Temps d'endormissement en secondes	Temps de sommeil en minutes
1	210	84	1	210	Mort
2	210	53	2	150	116
3	240	50	3	150	214
4	210	50	4	135	200
5	390	30	5	170	Mort
6	210	85	6	165	265
7	240	79	7	180	234
8	240	95	8	165	Mort
9	240	75	9	210	Mort
M : 243 ± 19			M : 170 ± 9		
			Diminution 30 % ⁺⁺		
			F = 12,16		
			F 0,01 = 8,53		
			Augmentation 210 % ⁺⁺		
			F = 28,44		
			F 0,01 = 9,33		

L'action hypnotique de ce barbiturique est beaucoup plus importante chez les animaux malades que chez les témoins ainsi que le montre le tableau n° 5. On voit en effet que la moyenne des temps de sommeil passe de 37 minutes chez les souris normales à 240 minutes chez les paludéennes. L'augmentation de 548 % est hautement significative.

De plus la toxicité du penthiobarbital est légèrement augmentée selon l'état des souris. La DL 50 passe de 143 mg/Kg chez les normales à 105 mg/Kg chez les paludéennes tandis que la dose minimale mortelle est de 250 mg/Kg chez les premières et de 150 mg/Kg chez les secondes.

L'ensemble des modifications de l'action des trois barbituriques obtenues chez l'animal paludéen par rapport à l'animal sain peut être consigné dans le tableau 6.

T A B L E A U N° 6

	PHENOBARBITAL	MEBUBARBITAL	PENTHIOBARBITAL
(Temps de sommeil)	↗ +	↗↗ ++	↗↗ ++
(Temps d'endormissement)	↘	↘↘ ++	↘
(Dose minimum mortelle)	↘	↘↘	↘
(DL 50)		↘↘	↘

↘ ou ↗ = légère variation ou variation non significative

↘↘ ou ↗↗ = forte variation

+ = variation significative

++ = variation hautement significative

./...

T A B L E A U N° 5

HYPNOSE INDUITE PAR LE PENTHIOBARBITAL SODIQUE - 60 mg/kg PAR VOIE INTRAPERITONEALE

SOURIS NORMALES				SOURIS PALUDENNES			
n°	Temps d'endormissement en secondes	Temps de sommeil en minutes	n°	Temps d'endormissement en secondes	Temps de sommeil en minutes		
(1)	180	11	1	120	140		
(2)	165	65	2	160	81		
(3)	175	80	3	115	350		
(4)	150	90	4	115	380		
(5)	150	14	5	145	133		
(6)	120	15	6	115	133		
(7)	135	9	7	115	101		
(8)	145	14	8	115	376		
(9)	100	38	9	100	345		
(10)	pas de sommeil	pas de sommeil	10	110	365		
(M)	146 ± 9	37 ± 11	(M)	121 ± 23	240 ± 41		
10 % des souris n'ont pas dormi				Diminution de 17 %		Augmentation 54,8 % ⁺⁺	
						F = 20,4	
						F 0,01 = 8,4	

C'est avec le mébubarbital dont le métabolisme et l'excrétion sont à prédominance hépatique que nous avons observé les variations les plus importantes, or nous savons que les animaux paludéens présentent une insuffisance hépatique.

Le penthiobarbital dont le temps de sommeil est allongé chez les souris malades est lui aussi partiellement métabolisé dans le foie et le rein après fixation sur les lipides.

En conclusion on voit donc que de façon générale, l'état paludéen augmente la sensibilité des animaux aux anesthésiques généraux et hypnotiques. L'action est très importante pour l'éther et certains barbituriques comme le mébubarbital et le penthiobarbital ; elle est plus modérée pour le phénobarbital et l'uréthane. Cette augmentation d'activité est due en partie à la diminution du pouvoir détoxiquant du foie.

II - LES ANESTHESIQUES LOCAUX

Nous avons étudié deux anesthésiques locaux, la cocaïne et la procaine.

En raison de l'insensibilité du Lapin et du Cobaye au Plasmodium Berghei, nous n'avons pas pu employer les techniques classiques d'études des anesthésiques locaux : la méthode de REGNIER pour anesthésie de surface, et la méthode de BULBRING et WAJDA pour l'anesthésie de conduction.

./....

La méthode de THER (49), appliquée par nous à la Souris étudie l'anesthésie de conduction. Elle s'effectue chez la Souris dont on mesure le temps de réaction à un stimulus thermique appliqué à l'extrémité de la queue. Cette mesure est faite avant et après une infiltration de solution anesthésique locale pratiquée à la base de la queue de l'animal.

Les souris placées dans l'appareil utilisé par d'AMOUR et SMITH pour les études d'analgésiques, sont soumises à des mesures préliminaires, le faisceau lumineux provenant d'une lampe de 8 volts appliqué à l'extrémité de la queue des animaux, doit les faire réagir en moins de 7 secondes.

Les animaux ne présentant pas cette sensibilité lors de deux mesures préliminaires pratiquées à 15 minutes d'intervalle, sont éliminés. L'anesthésique local, est alors administré en solution dans le soluté isotonique de chlorure de sodium. On injecte en profondeur, 0,05 ml de solution de chaque côté de la base de la queue de l'animal.

On mesure à nouveau les temps de réaction de l'animal, 5 - 10 - 15 - 20 - 30 - 40 - 50 et 60 minutes après l'injection.

Les animaux sont soumis au stimulus thermique que pendant un temps maximal de 10 secondes. On n'admet pas de réponses graduées mais des réponses de tout ou rien. L'animal répond en plus de 10 secondes il est anesthésié, en moins de 10 secondes il ne l'est pas.

./...

On établit ensuite à chaque temps le pourcentage d'animaux anesthésiés.

La concentration de la solution d'anesthésique doit être telle que, en fin d'expérience, l'anesthésie locale soit à nouveau nulle ou négligeable.

Pour chaque dose on établit une courbe de l'anesthésie en fonction du temps qui délimite avec l'axe des abscisses une aire d'anesthésie locale. La comparaison par gravimétrie des surfaces ainsi déterminées permet d'établir pour un produit donné une courbe concentration-action.

1) La Procaine

Nous avons étudié l'action anesthésique locale de la procaine selon la technique décrite précédemment, chez la Souris normale et chez la Souris impaludée.

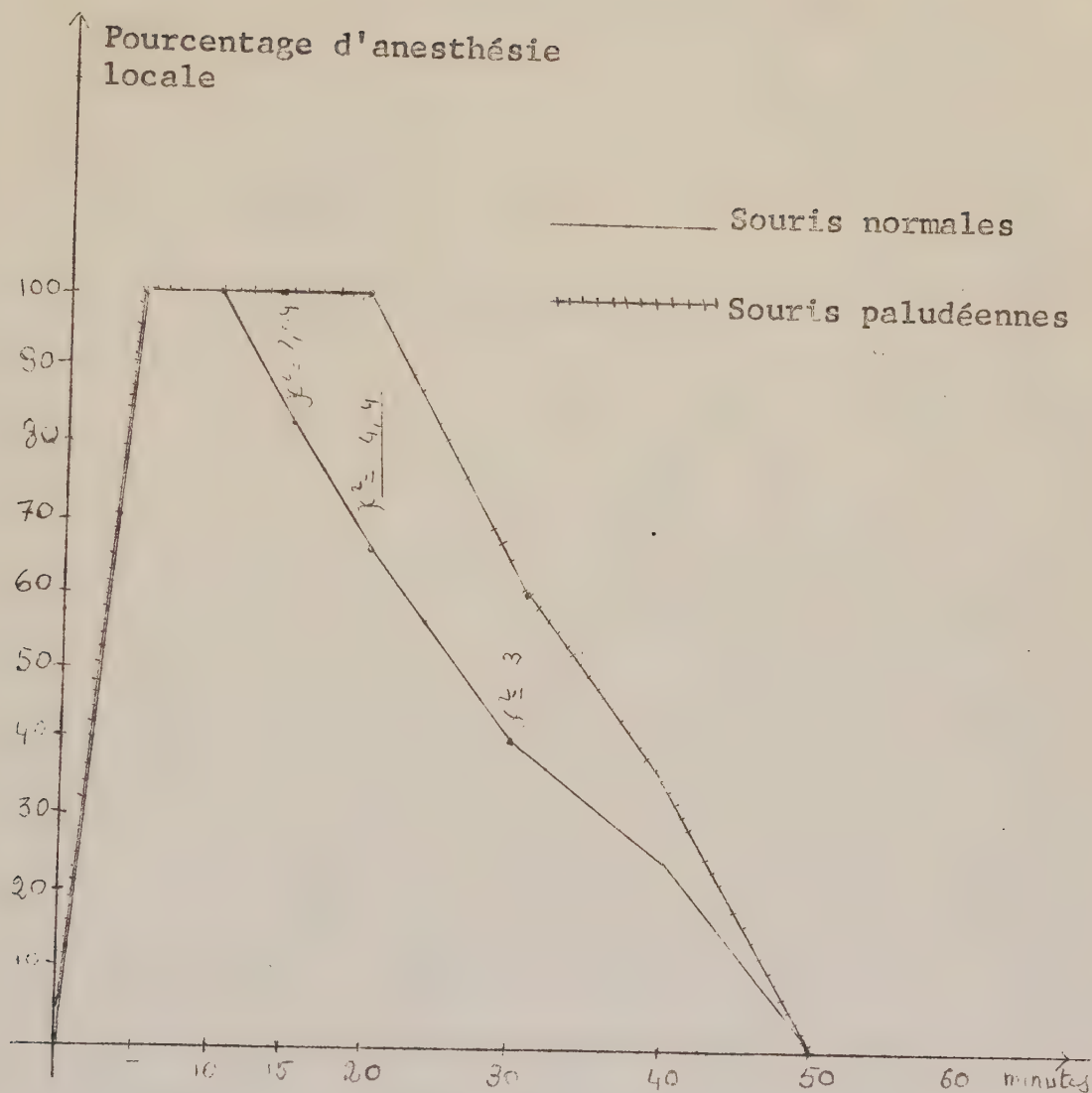
Nous avons utilisé trois concentrations : 1, 0,5 et 0,25 %.

Lors de chaque essai, les lots comportaient 12 souris normales et 12 souris impaludées.

Les résultats sont indiqués par les courbes, 1, 2, 3 qui expriment pour chaque concentration, la valeur de l'anesthésie locale en fonction du temps, et par la courbe concentration-action de la procaine (courbe 4).

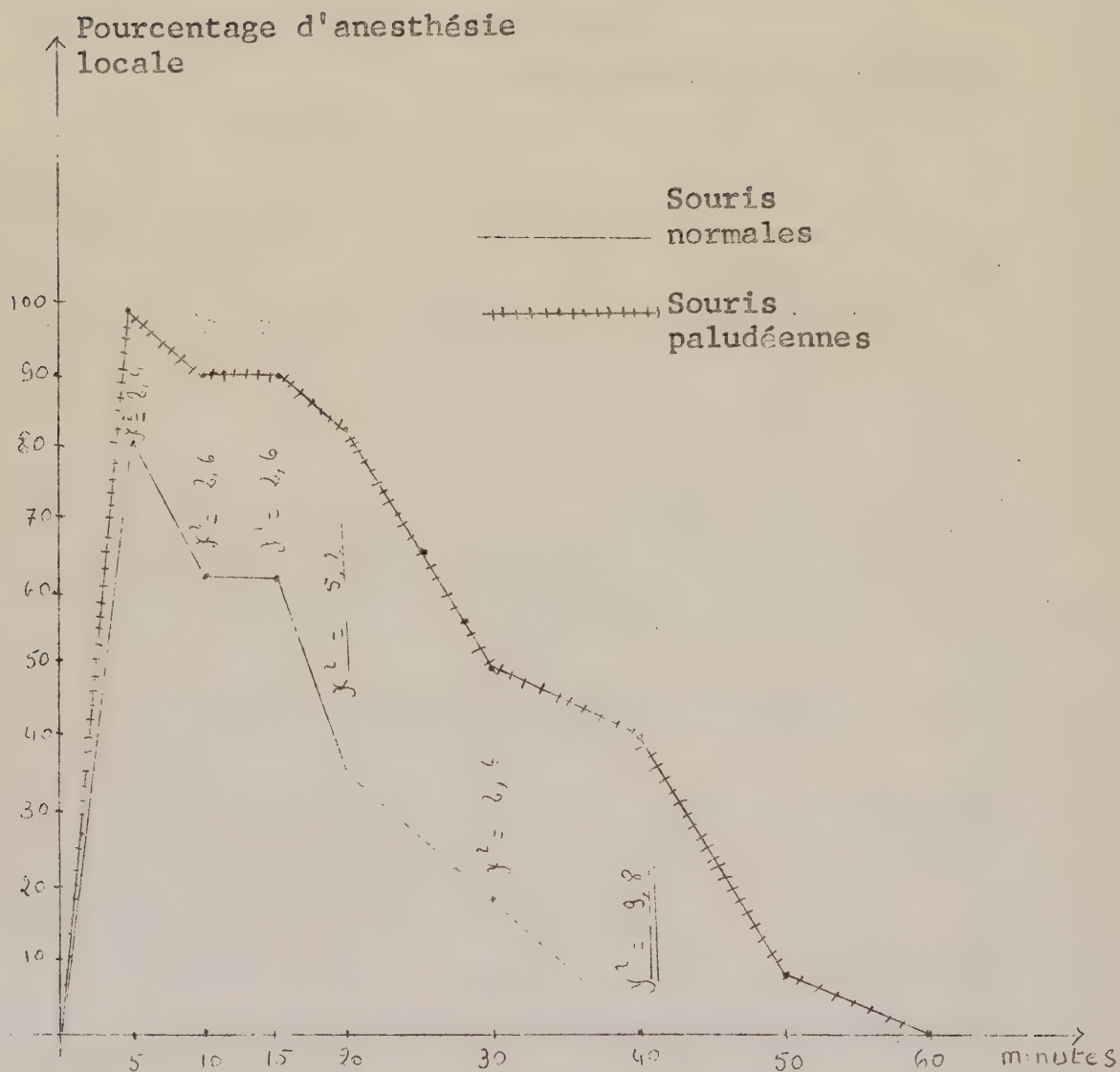
On voit donc que la procaine a une action anesthésique locale de conduction plus importante chez les souris paludéennes que chez les souris normales. Cette différence est plus sensible à la concentration de 0,50 % pour

C O U R B E 1



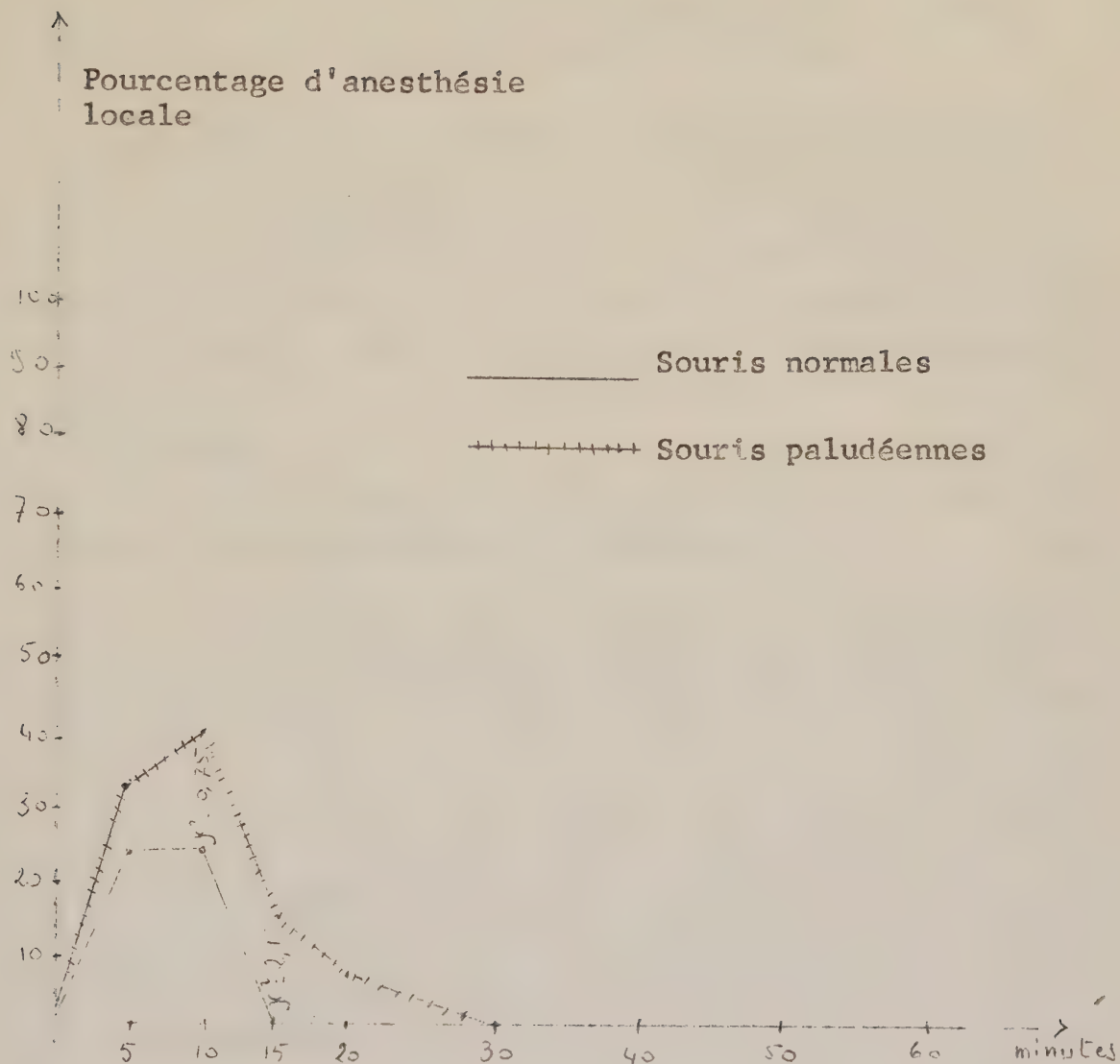
ACTION ANESTHESIQUE LOCALE DE LA PROCAINE 1 %
CHEZ LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

C O U R B E 2



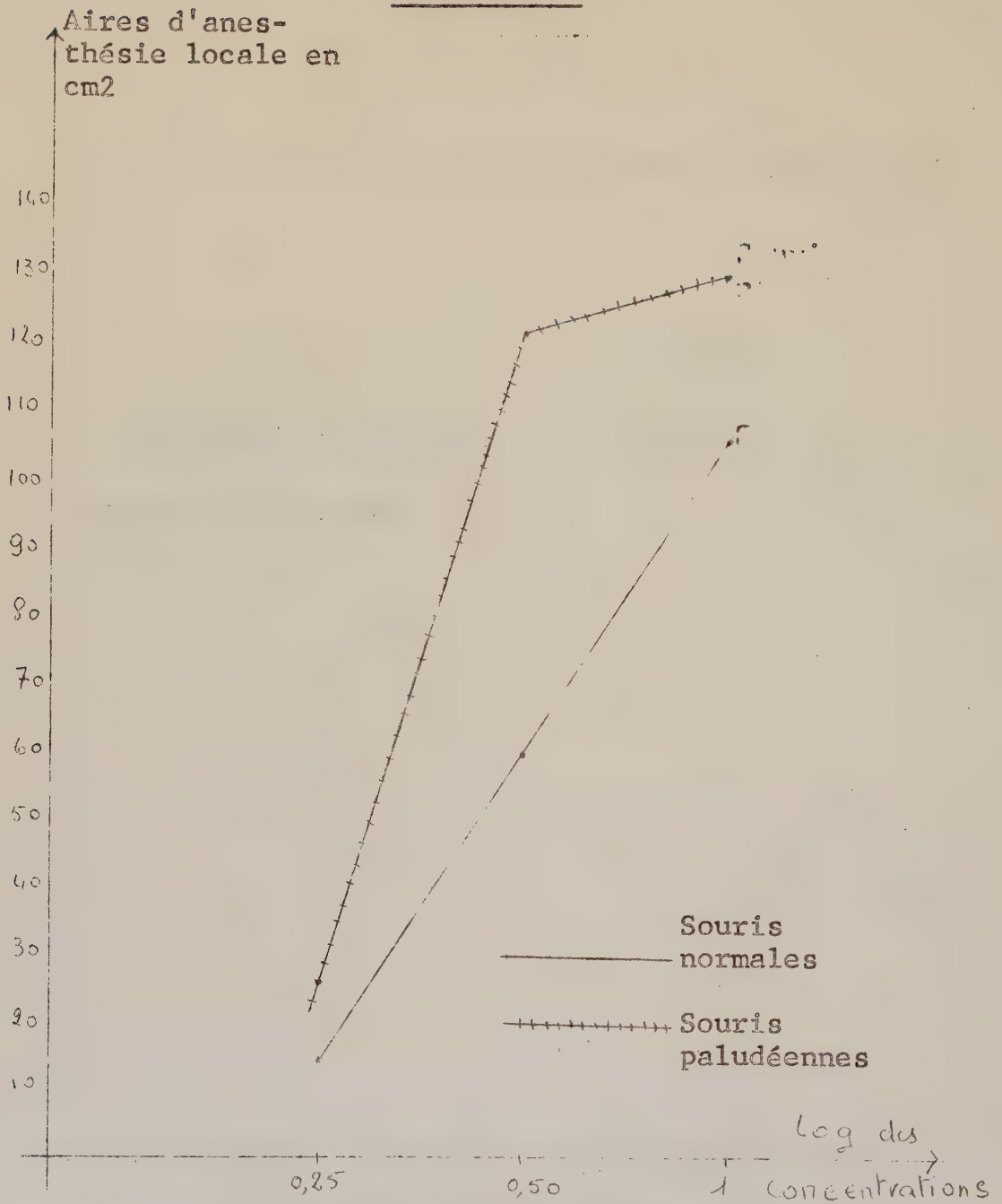
ACTION ANESTHESIQUE LOCALE DE LA PROCAINE 0,5 %
CHEZ LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

C O U R B E 3



ACTION ANESTHESIQUE LOCALE DE LA PROCAINE 0,25 %
CHEZ LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

C O U R B E 4



COURBES CONCENTRATION-ACTION DE LA PROCAINE
CHEZ LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

laquelle nous obtenons des variations significatives 20 minutes après l'injection. Elle est hautement significative après 40 minutes (χ^2 théorique à 95 % = 3,84 et à 99 % = 6,64). A 0,25 et 0,50 % l'action anesthésique locale dure moins longtemps chez les témoins que chez les malades.

De plus la courbe concentration-action semble indiquer que l'on atteint une action maximale avec une concentration de procaine de 0,5 % chez les souris paludéennes, tandis qu'il faut atteindre au moins la concentration de 1 % chez les souris normales pour obtenir un effet comparable.

2) La Cocaïne

Nous avons étudié la cocaïne dans les mêmes conditions expérimentales que la procaine.

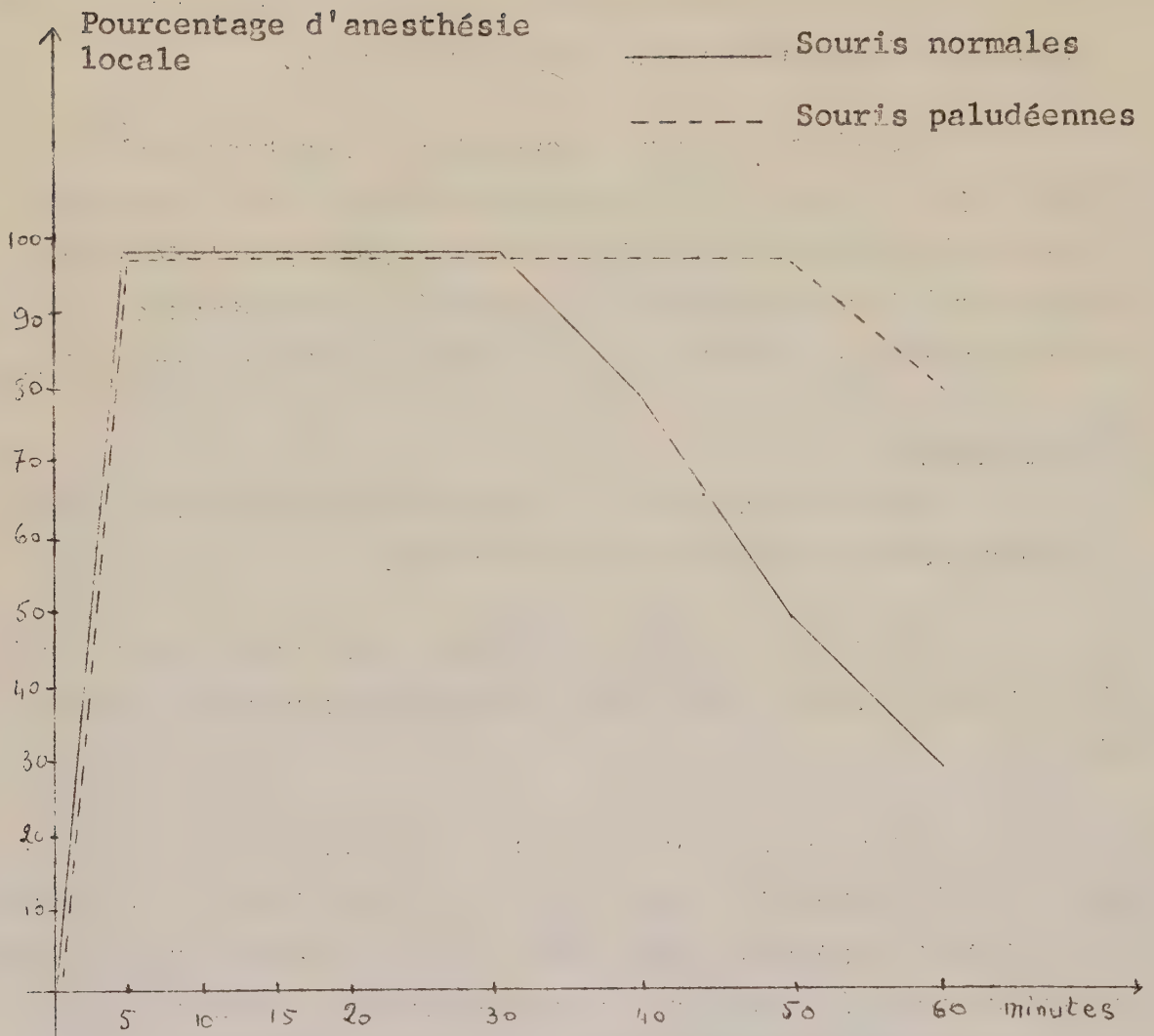
Nous avons employé également les concentrations 1, 0,5 et 0,25 %. Les résultats sont exprimés par les courbes 5, 6, 7.

Nous voyons tout d'abord que selon cette technique, l'action anesthésique locale de conduction de la cocaïne est plus importante que celle de la procaine, puisque, 60 minutes après l'injection, à concentrations égales (1 % et 0,5 %), l'action anesthésique est encore importante dans le premier cas alors qu'elle est nulle pour la procaine.

On obtient une anesthésie locale d'une heure environ avec la cocaïne à la concentration de 0,25 %. La légère différence entre le lot de souris paludéennes et normales que l'on observe entre 15 et 40 minutes après l'injection n'est pas significative car au point 30 minutes où se trouve la variation maximale, le χ^2 n'est que 2,7 (χ^2 95 % = 3,84).

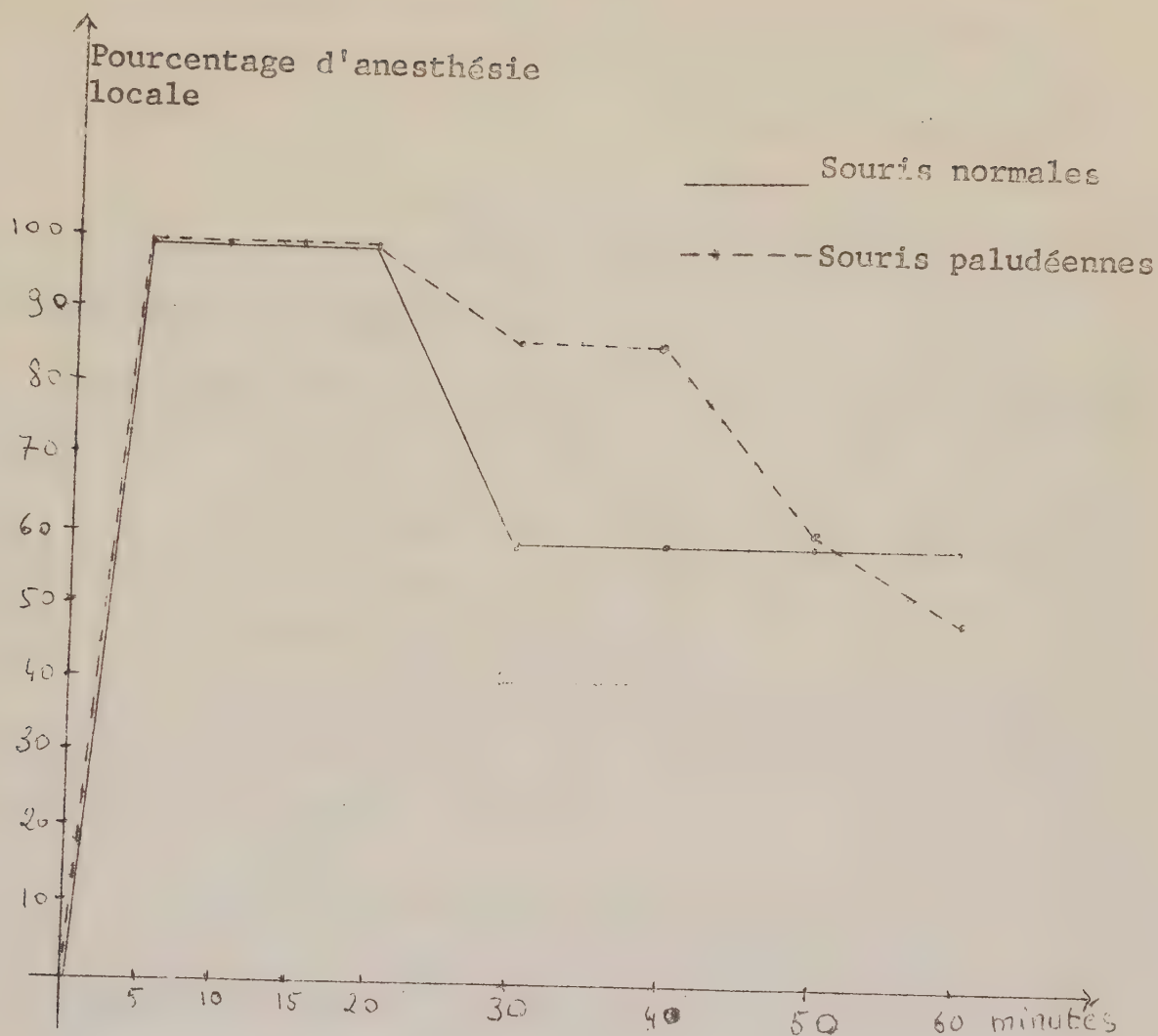
./...

C O U R B E 5



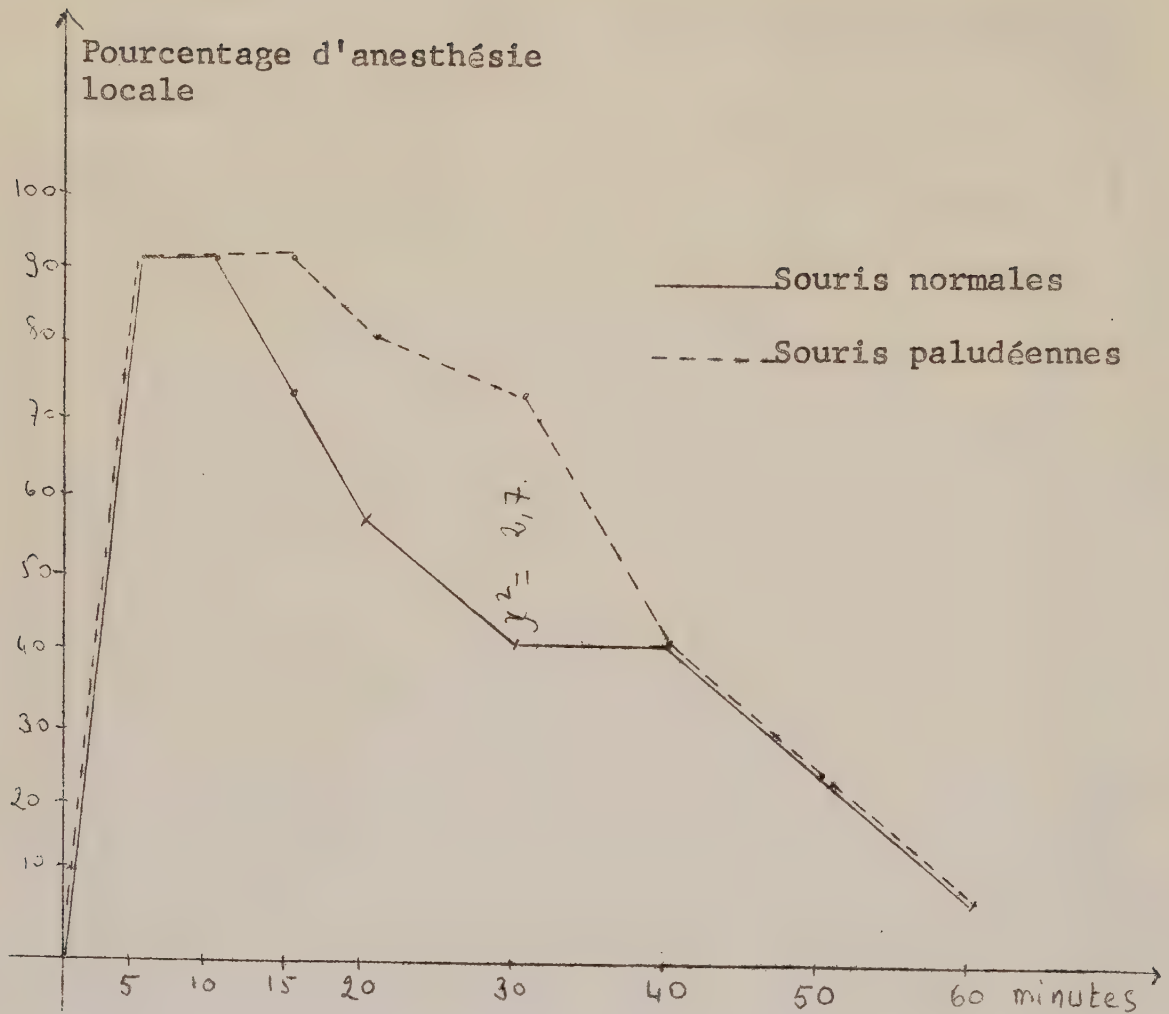
ACTION ANESTHESIQUE LOCALE DE LA COCAINE 1 %
CHEZ LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

C O U R B E . 6



ACTION ANESTHESIQUE LOCALE DE LA COCAINE 0,5 %
CHEZ LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

C O U R B E 7



ACTION ANESTHESIQUE LOCALE DE LA COCAINE 0,25 %
CHEZ LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

Discussion des résultats

Le pouvoir anesthésique local de la procaine est nettement augmenté chez les animaux paludéens tandis que celui de la cocaïne ne semble pas modifié de façon significative.

On sait le rôle du foie dans la destruction d'un anesthésique local à fonction ester tel que la procaine (R. HAZARD et J. RAVASSE (25)).

Or nous avons vu que le foie des animaux paludéens était stéatosique et pigmenté.

Pour confirmer cette hypothèse, nous avons essayé de voir si l'état paludéen entraînait une plus grande sensibilité des animaux à la procaine.

Pour cela nous avons déterminé la dose minimale mortelle de la procaine par voie intraveineuse lente chez des animaux normaux et malades.

40 souris, 20 paludéennes et 20 saines, reçoivent dans la veine caudale une infusion de soluté de procaine à la concentration de 1 % et à la vitesse de 0,1 ml/min. Le soluté est administré jusqu'à la mort de l'animal qui se produit en moins de 5 minutes. On note le temps auquel apparaît l'arrêt respiratoire et on détermine pour chaque animal la dose minimale mortelle. Les résultats moyens sont les suivants :

	Souris normales	Souris paludéennes
Moyenne des doses minimales mortelles	1418 $\pm$ 31 mg/Kg	1225 $\pm$ 38 mg/Kg

L'état paludéen provoque donc chez la Souris une augmentation de la toxicité qui se traduit par une diminution de 14 % de la DL .100. Cette variation est hautement significative (le t de Student = 3).

CONCLUSION

L'état paludéen entraîne donc en raison de l'atteinte hépatique concomitante, une augmentation de l'action anesthésique locale de conduction de la procaine, tandis que celle de la cocaïne n'est pas touchée. Cet alcaloïde n'est en effet que très partiellement catabolisé par le foie (GOODMAN, GILLMANN (23)).

III - ANALGESIQUES

Nous avons étudié chez la Souris normale et impaludée l'action de la morphine.

Méthode d'étude

Pour étudier l'action analgésique de ces produits nous avons eu recours à la méthode de d'AMOUR et SMITH (1) qui consiste en une stimulation de la queue de la Souris par un rayon calorifique provenant d'une lampe de 8 volts alimentée par un courant d'intensité constante et appliqué pendant un temps variable pour provoquer le réflexe caractéristique de réponse à la douleur. Il consiste en un frétillement ou déplacement latéral de la queue.

Le seuil a été déterminé pour chacun des 10 animaux des 2 lots témoin et infesté, par 2 observations consécutives, les souris dont le temps de réaction n'est pas

compris entre 6 et 8 secondes ont été éliminées. Après injection sous-cutanée à tous les animaux de la solution d'analgésique, nous avons déterminé à nouveau le seuil de perception de la douleur tous les quarts d'heure pendant 2 heures. Si le temps de réaction dépasse 15 secondes, l'analgésie est considérée comme totale. Pour des temps compris entre la moyenne de départ et 15 secondes, on admet que l'analgésie est partielle. Ainsi aucune modification du temps de réaction de départ (M) correspond à 0 % d'analgésie et 15-M à 100 %. On peut donc exprimer par un pourcentage intermédiaire les augmentations progressives de l'analgésie.

On peut exprimer pour une dose d'un produit la courbe de variation de l'analgésie en fonction du temps.

Par l'intermédiaire des aires d'analgésie mesurées à chaque dose on peut pour un produit établir une courbe action-doses.

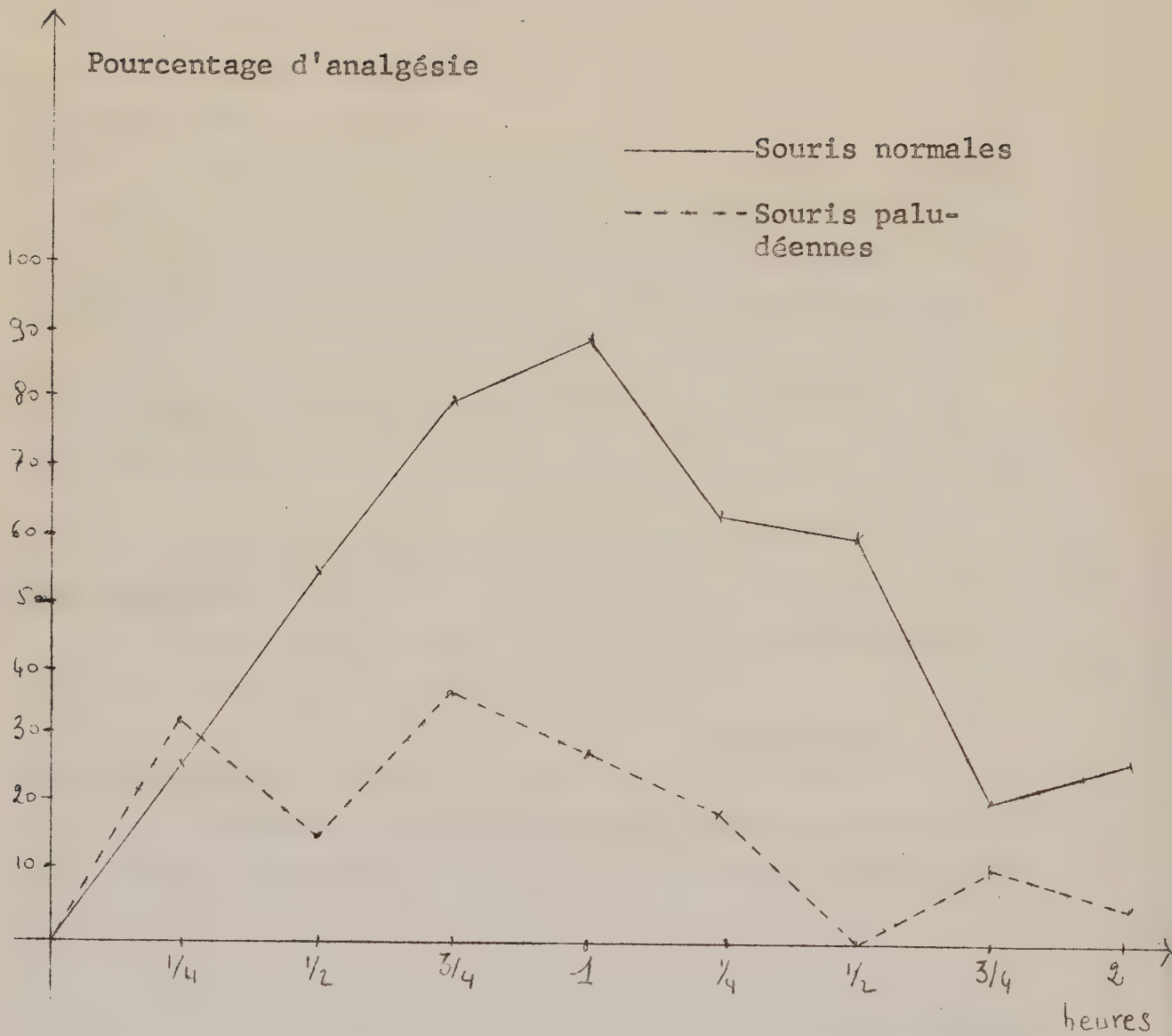
La morphine

Nous avons étudié sur l'animal sain et paludéen, l'action analgésique de la morphine aux doses de 3 - 4 et 5 mg/Kg. Les résultats sont exprimés par les courbes 8, 9, 10.

On peut voir que l'état paludéen entraîne chez la Souris une diminution de l'action analgésique de la morphine qui calculée pour chaque dose à l'acmé de l'action chez les témoins est de :

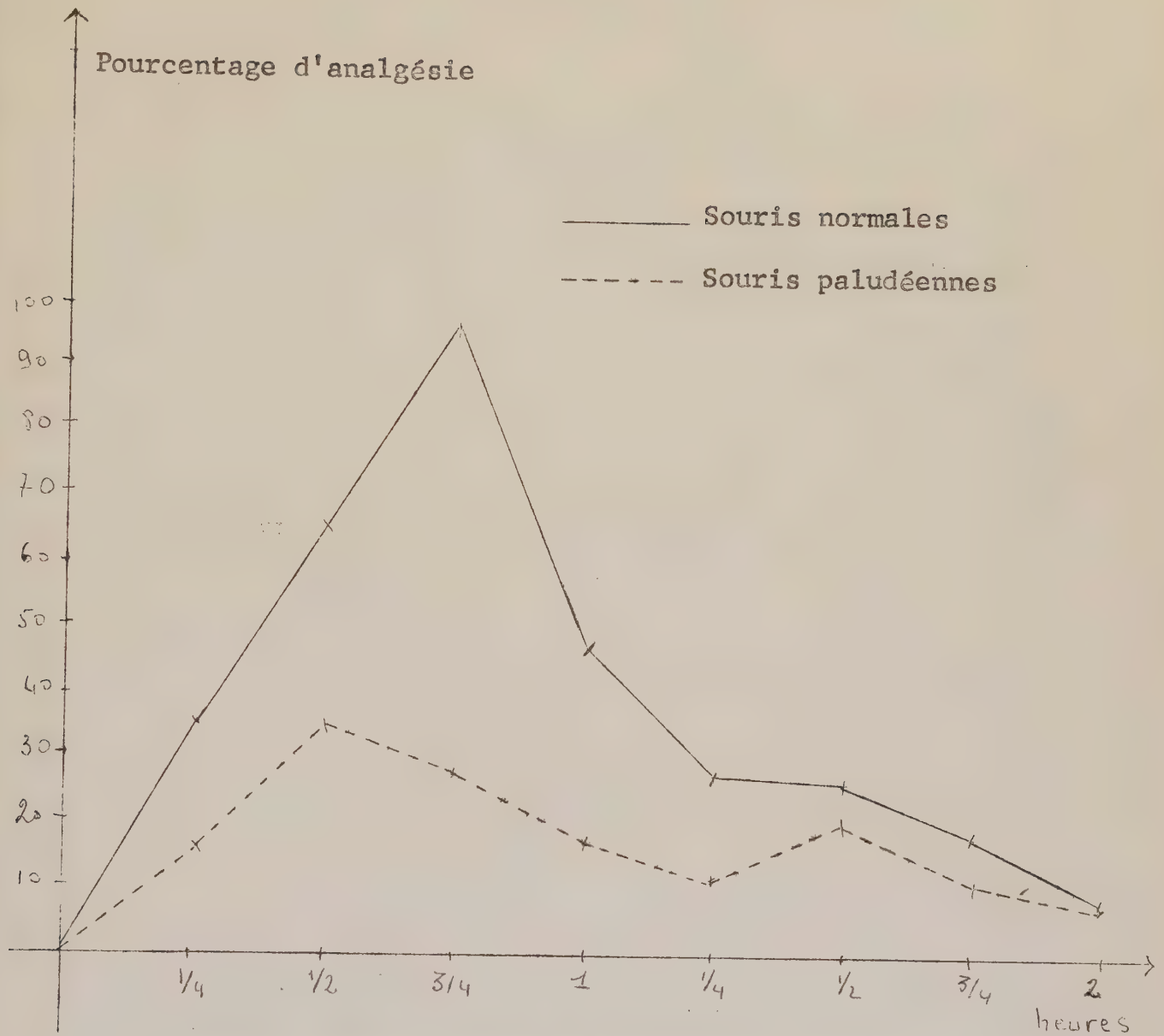
68,8 %	1 heure après 5 mg/Kg
70 %	3/4 heure " 4 mg/Kg
77 %	1/2 heure " 3 mg/Kg

C O U R B E 8



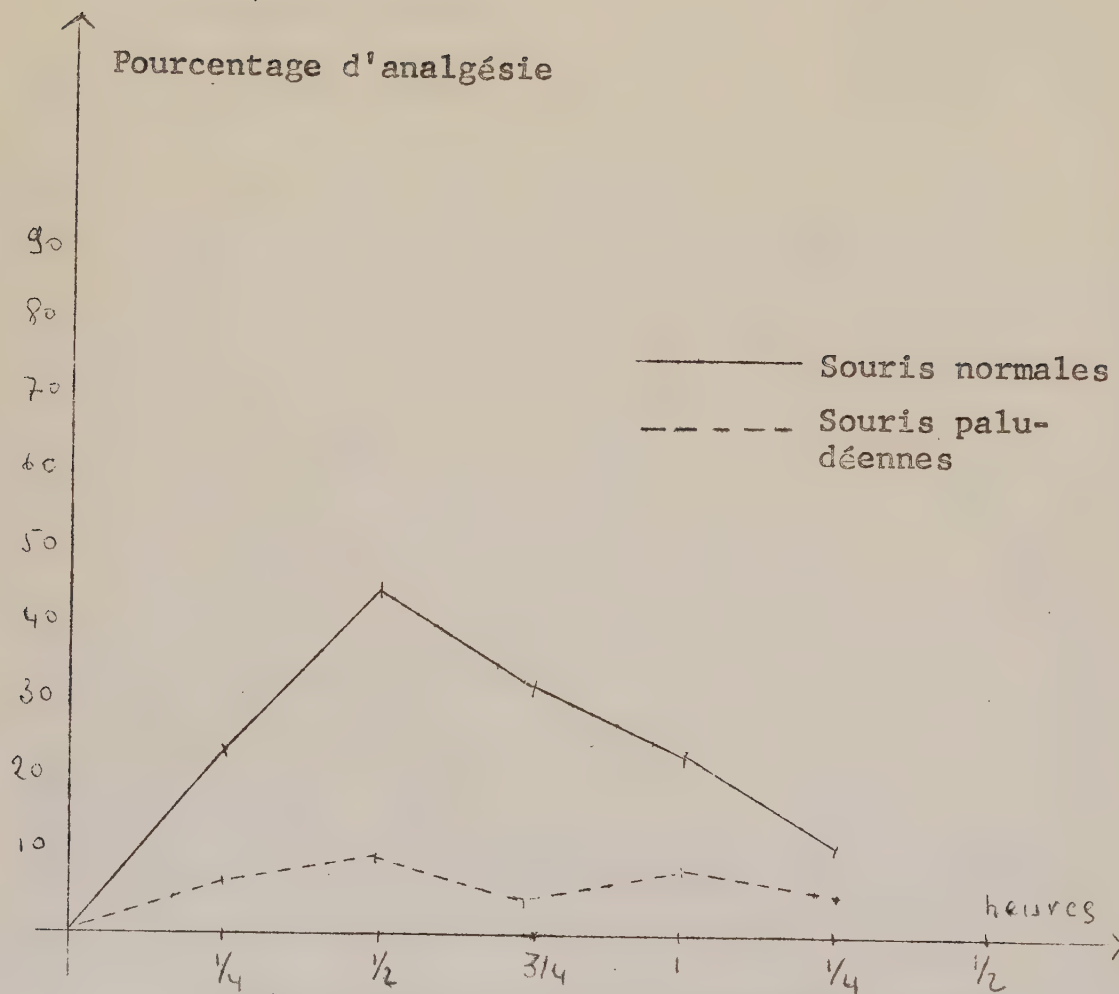
ACTION ANALGESIQUE DE LA MORPHINE 5 mg/Kg
SUR LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

C O U R B E 9



ACTION ANALGESIQUE DE LA MORPHINE 4 mg/Kg
SUR LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

C O U R B E 10



ACTION ANALGESIQUE DE LA MORPHINE 3 mg/Kg
SUR LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

De plus si l'on calcule pour chaque temps de chaque dose le pourcentage de souris totalement analgésiées on obtient les courbes 11 - 12 - 13 dont les différences sont hautement significatives (χ^2 de PEARSON).

Nous avons d'abord voulu voir si cette diminution de sensibilité était spécifique de l'action analgésique ou si elle se retrouvait pour tous les effets de la morphine. Pour cela nous avons observé les phénomènes de Straub chez la Souris normale et paludéenne. Les animaux répartis en 2 lots, 10 souris saines et 10 souris paludéennes reçoivent par voie sous-cutanée 20 mg/Kg de chlorhydrate de morphine. On apprécie pour chaque animal, l'intensité du phénomène de Straub tous les quarts d'heure pendant 2 heures. Le protocole suivant permet de chiffrer cette intensité :

0 = Souris normale

1 = Souris dont la queue fait un angle d'environ 45°
avec l'horizontale

2 = Souris dont la queue est verticale

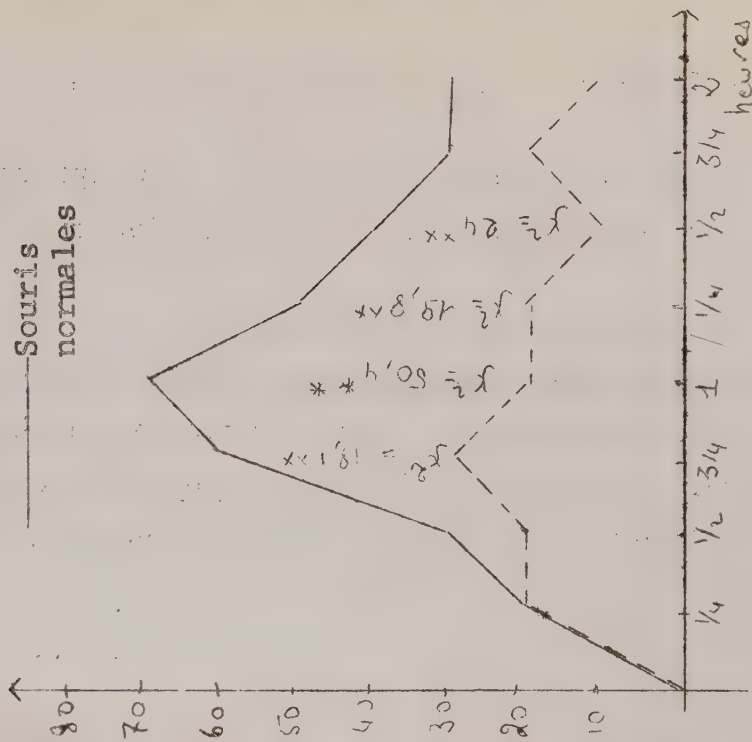
3 = Souris dont la queue est rabattue sur le dos.

Les résultats sont exprimés par la courbe n° 14.

On voit que dans ce cas également la morphine exerce une action moins forte chez les souris malades que chez la Souris normale.

FROMMEL (18) ayant signalé une forte diminution de l'activité de la morphine chez les cobayes mis en hyperthermie, nous avons recherché si le Plasmodium provoquait chez les souris infestées une hyperthermie comparable à celle

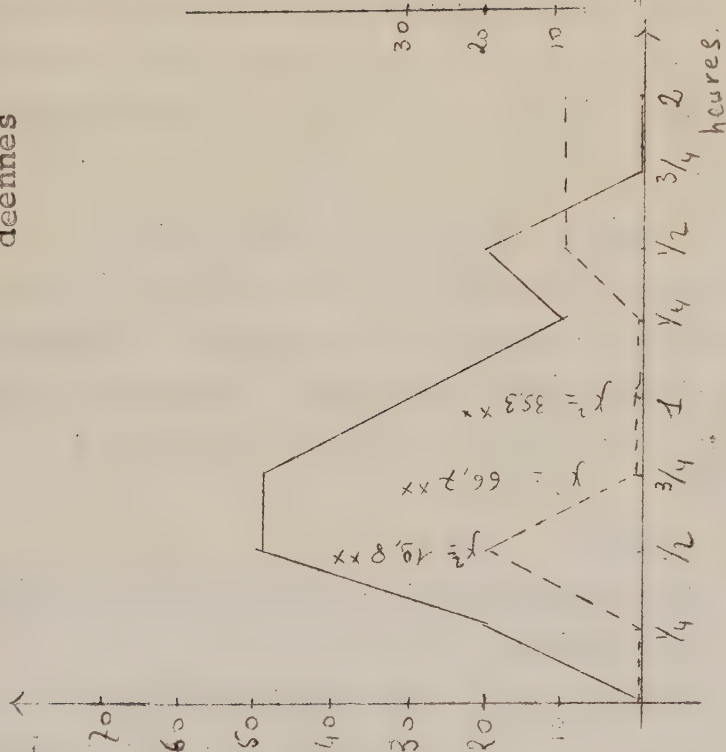
Souris normales



5 mg/kg

COURBE N° 11

Souris paludéennes



4 mg/kg

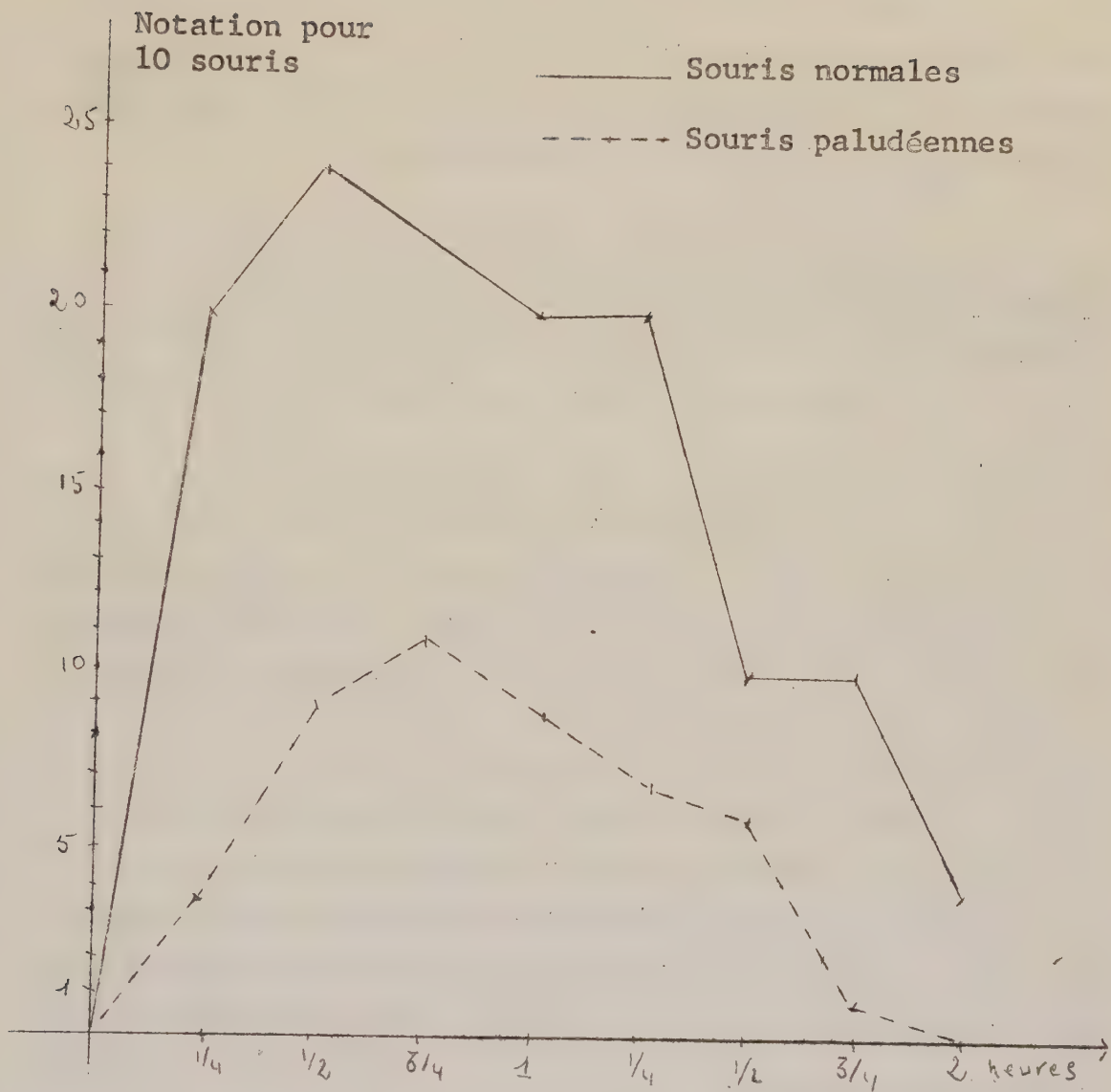
COURBE N° 12

3 mg/kg

COURBE N° 13

POURCENTAGE DE SOURIS TOTALEMENT ANALGESIEES

C O U R B E 14



PHENOMENE DE STRAUB CHEZ LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE
APRES 20 mg/Kg de MORPHINE S.C.

observée chez l'homme, qui rendrait compte de l'activité moindre de la morphine.

Des mesures effectuées sur deux lots de 20 souris saines et malades n'ont pas montré de différence. Les températures moyenne des 2 lots étaient de 37°1 pour les normales et de 37° pour les paludéennes.

Nous avons ensuite recherché si l'organisme du Plasmodium Berghei présent dans le sang des souris malades n'exerce pas une action directe sur la morphine en la captant, ce qui réduirait la dose réellement active chez la Souris.

A cet effet du chlorhydrate de morphine a été dissous dans du sang normal et du sang de souris paludéenne à la concentration de 0,2 %. On laisse en contact pendant 30 minutes à 37°. Dans un autre cas nous avons laissé en contact pendant 1 heure.

Deux lots de souris normales reçoivent ensuite par voie sous-cutanée, l'un la solution de morphine dans le sang normal, l'autre la solution dans le sang parasité de façon à administrer 20 mg/Kg de morphine à chaque souris. On note pour chaque Souris le temps d'apparition du phénomène de Straub.

Les temps moyens observés sont les suivants :

./...

	<u>Morphine+Sang normal</u>	<u>Morphine+Sang parasité</u>
	après 1/2h de contact	après 1/2h de contact
Temps	17__mn.	15__mn.
d'apparition		
du phénomène	après 1 h de contact	après 1 h de contact
de Straub	20__mn.	21__mn.

La présence du parasite dans le sang solubilisant la morphine ne modifie pas l'action de celle-ci sur les souris saines.

Enfin étant donné que le Plasmodium Berghei provoque chez les animaux malades des modifications de la glycémie nous avons pensé que cet état pourrait entraîner une moindre réactivité à la morphine. Aussi avons nous procédé à l'expérience suivante :

Un lot de souris ayant reçu de l'insuline (2/100 d'unité par animal) et dont la glycémie est environ de 0,60 g/l reçoit parallèlement à un lot de souris normales 5 mg/Kg de chlorhydrate de morphine. On mesure alors l'activité analgésique selon la méthode décrite précédemment. Nous n'avons pas constaté de différence entre les 2 lots ; l'état d'hypoglycémie ne semble donc pas être la cause de la moindre sensibilité à la morphine des souris paludéennes.

Tous ces facteurs (température centrale, présence du parasite, glycémie) n'expliquent pas la diminution de l'action de la morphine. Mais nous avons vu que l'état paludéen entraîne une insuffisance adrénalinique par atteinte de la surrénale ; or JACOB (27) signale que la surrénalectomie diminue

l'analgésie morphinique. Aussi pensons nous que le Plasmodium Berghei en provoquant chez la Souris des modifications de l'activité des surrénales entraînerait une moins grande sensibilité à la morphine de ces animaux.

Nous allons voir dans l'étude suivante que ces variations d'action de la morphine se retrouvent chez le Rat.

- Action de la morphine sur la respiration

Nous avons étudié l'action dépressive de la morphine sur la respiration chez le Rat sain et paludéen.

Les animaux d'un poids moyen voisin de 200g anesthésiés par injection intrapéritonéale de 1g/Kg d'uréthane sont placés en décubitus dorsal. Un trocard placé dans la trachée est relié à un tambour manipulateur de Marey, lui-même relié au quartz piézoélectrique d'un enregistreur physiologique infra-acoustique. Une plume à encre permet d'enregistrer sur un papier se déroulant à vitesse constante, les mouvements amplifiés de la respiration du Rat observé.

Après un enregistrement préalable de la respiration normale, on administre dans la veine du pénis 5 ou 10 mg/Kg de chlorhydrate de morphine. On enregistre la respiration 5 secondes, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20, 25 et 30 minutes après l'injection.

L'examen de ces enregistrements permet de calculer pour chaque temps, le pourcentage de variation de l'amplitude et du rythme de la respiration après morphine par rapport à la respiration de départ.

./...

Les expériences ont été faites sur 7 animaux par lot pour la dose de 5 mg/Kg de morphine et sur 9 animaux par lot pour la dose de 10 mg/Kg. Les résultats sont exprimés par les courbes 15, 16, 17 et 18.

A faible dose (5 mg/Kg)

Le rythme de la respiration est peu modifié (variation de 13 à 21 %) et il n'y a pas de différence significative entre le lot de rats sains et le lot de rats paludéens.

Par contre l'amplitude est fortement déprimée dès la première minute (47 %) chez les témoins et se maintient ainsi pendant tout le temps de l'observation. Chez les animaux malades au contraire, cette action est lente à s'installer et elle n'atteint des valeurs comparables bien que plus faibles seulement 10 minutes après l'injection.

A forte dose (10 mg/Kg)

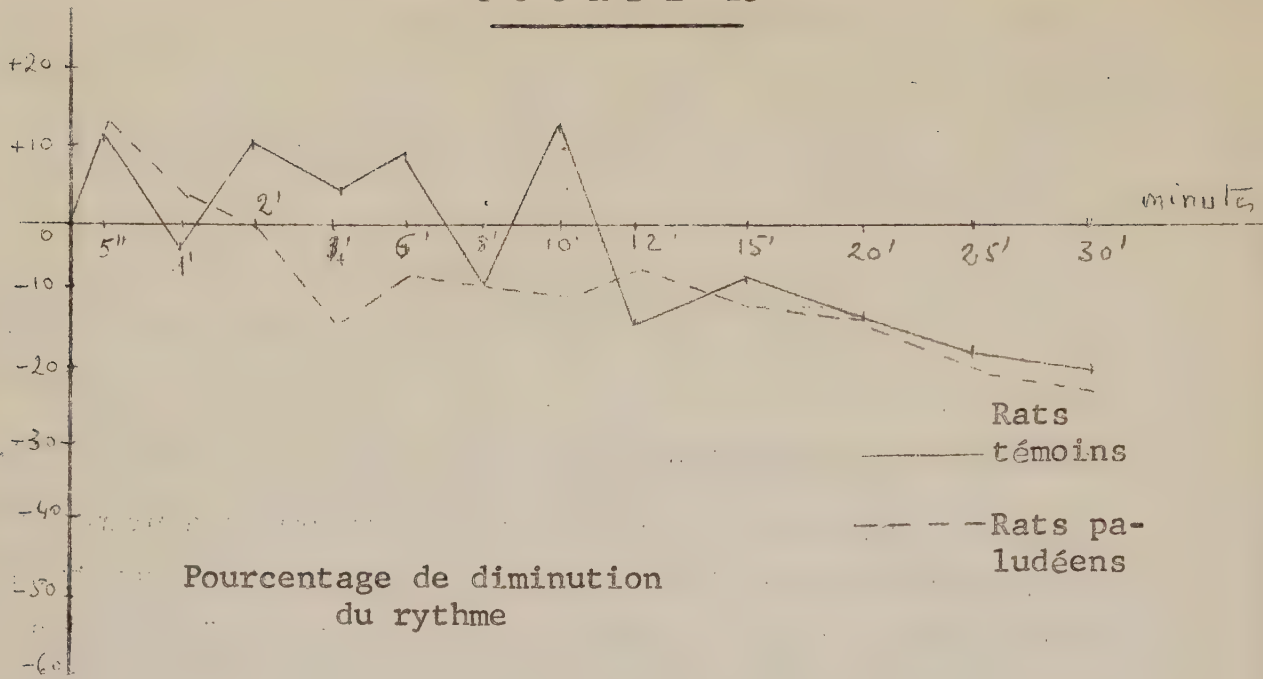
Le rythme est alors ralenti surtout dans la première minute (diminution de 50 % chez les témoins).

L'action est plus forte chez les témoins que chez les malades.

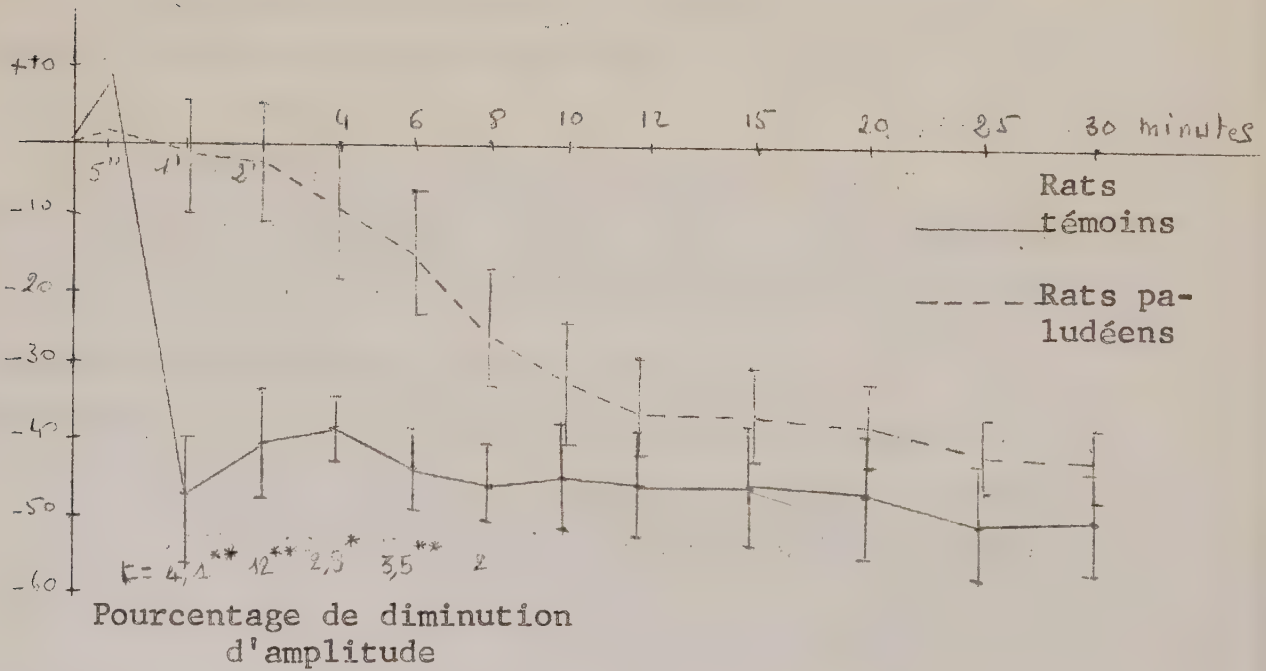
L'amplitude est fortement déprimée dans les 2 lots. Cette dose est sans doute trop forte pour voir une différence entre les animaux malades et sains.

La diminution de l'action de la morphine chez les souris impaludées se confirme chez le Rat sur la respiration. En effet la morphine présente une action dépressive sur la respiration moins forte chez les animaux malades.

C O U R B E 15

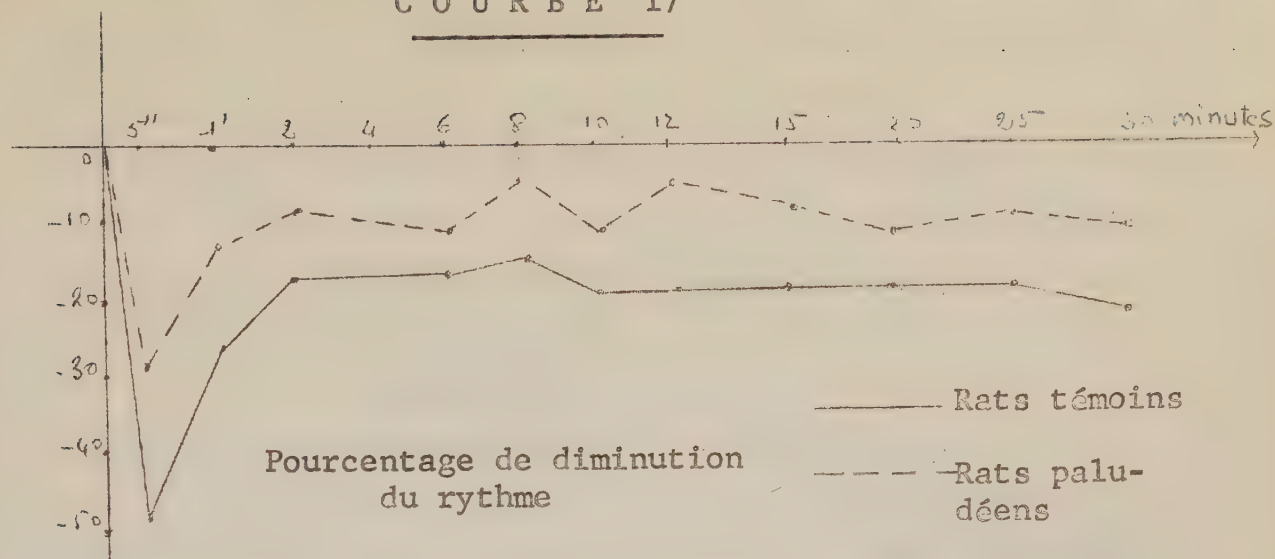


C O U R B E 16

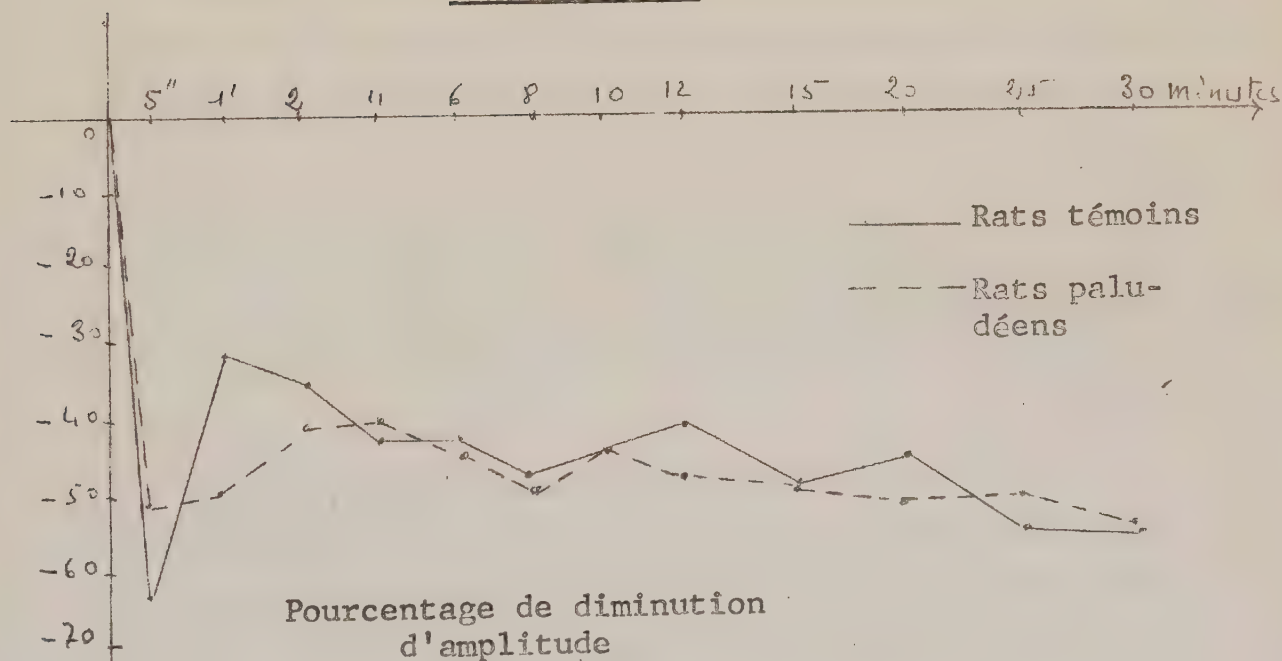


ACTION DE LA MORPHINE (5 mg/Kg I.V.) SUR LA RESPIRATION DU RAT

C O U R B E 17



C O U R B E 18



ACTION DE LA MORPHINE (10 mg/Kg) SUR LA RESPIRATION DU RAT

IV - LES NEUROLEPTIQUES ET TRANQUILLISANTS

Au cours de ce travail, nous avons étudié l'action psychotrope chez l'animal paludéen et normal de 4 produits :

- 3 neuroleptiques : Chlorpromazine
Réserpine
Butyrophénone
- 1 tranquillisant : Méprobamate

Méthode d'étude

L'action de ces divers médicaments a été mise en évidence par l'épreuve de JULOU COURVOISIER, reprise par BOISSIER (2).

Elle consiste à mesurer le temps de rétablissement de souris accrochées seulement par les deux pattes antérieures à une fine tige de métal tendue horizontalement.

On effectue au départ un triage des animaux afin que ceux utilisés lors de l'expérience posent sur le fil au moins une patte arrière ou la queue en 3 secondes maximum.

L'administration d'un neuroleptique majeur ou mineur retarde ou même annule le réflexe de rétablissement, l'animal tombant alors après quelques dizaines de secondes d'efforts infructueux.

Les résultats s'expriment selon la loi du tout ou rien ; on considère qu'une action sédatrice est manifeste si l'animal ne se rétablit pas en 5 secondes ou s'il tombe.

./...

Les animaux sont soumis à cette épreuve au début de l'expérience puis toutes les demi-heures pendant les 3 heures suivant l'administration de médicaments. On peut ainsi traduire par une courbe, le pourcentage d'animaux "tranquillisés" en fonction du temps pour une dose donnée d'un produit, et éventuellement après l'essai de plusieurs doses tracer la courbe dose/action.

1) La Chlorpromazine

Nous avons étudié l'action neuroleptique de la chlorpromazine chez la Souris normale et paludéenne en l'administrant par voie sous-cutanée aux doses de 5, 2 et 1mg/Kg. Chaque lot de souris saines ou malades comportait 15 animaux. Les résultats sont exprimés par les courbes 19, 20 et 21.

Nous pouvons voir que, quelque soit la dose, l'action neuroleptique de la chlorpromazine est fortement modifiée chez les animaux paludéens. Elle est augmentée tant en intensité qu'en durée ; en effet à la plus faible dose par exemple, il y a 20% de souris tranquillisées dans le lot témoin pour 53 % dans le lot impaludé. Par ailleurs dans ce lot l'action est plus prolongée : 3 heures pour les malades, 2 heures pour les saines.

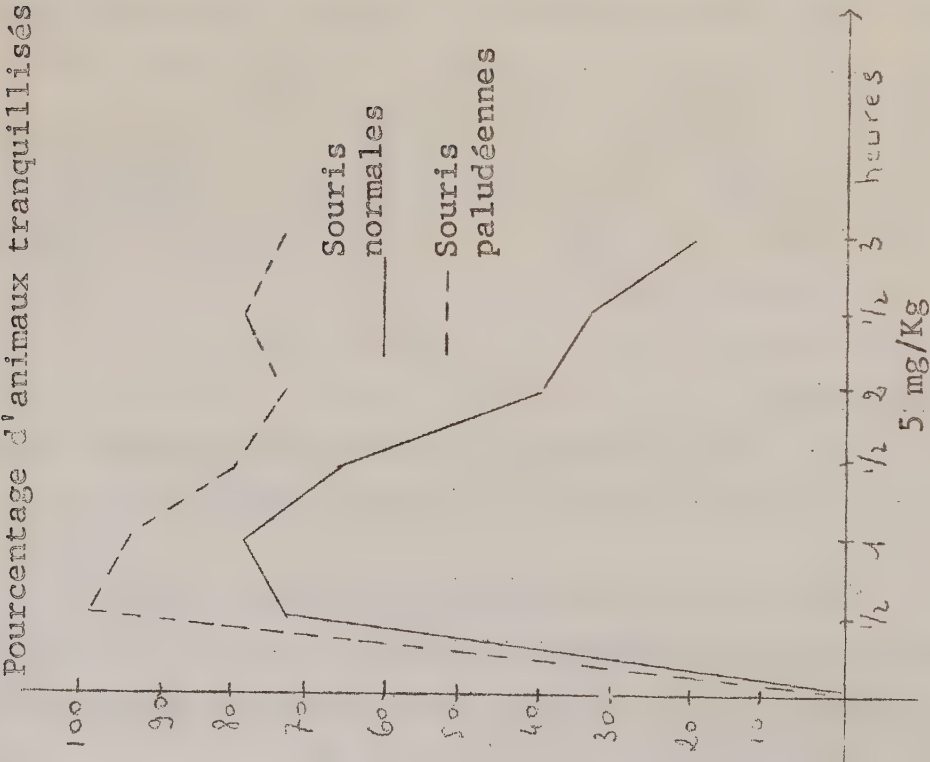
2) La Réserpine

Nous avons étudié la réserpine à la dose de 4 et 5 mg/Kg administrée par voie intrapéritonéale.

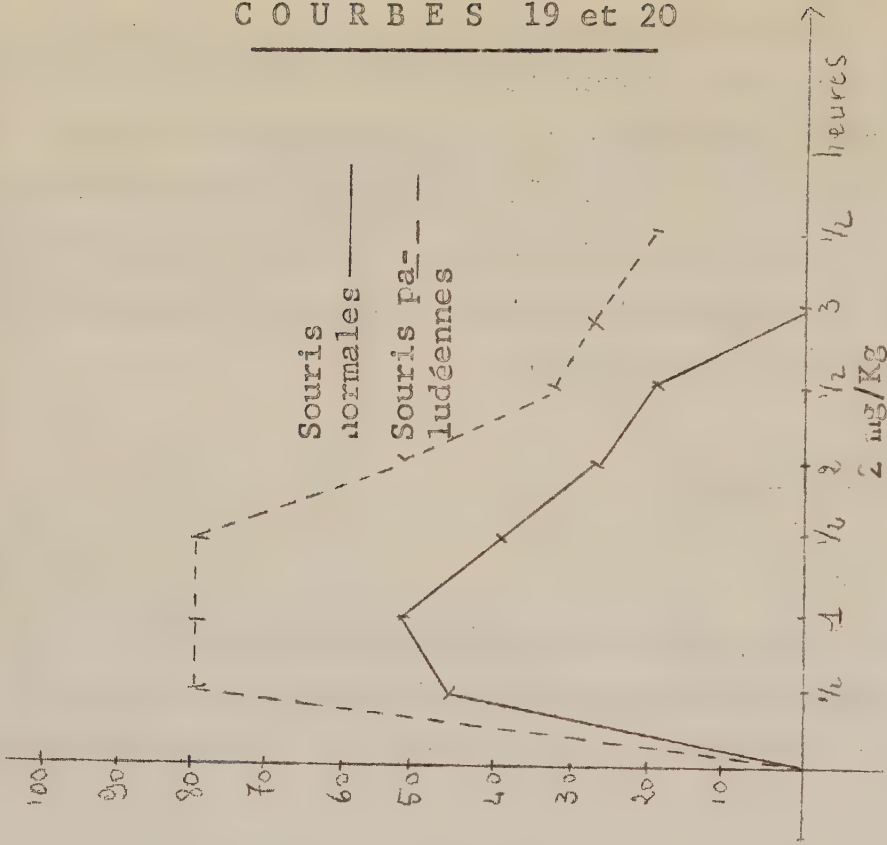
En raison de la très longue durée d'action de ce produit nous avons soumis à l'épreuve, les 20 animaux de chaque lot et de chaque dose aux temps suivants après l'administration : 4 h - 4h30 - 5 h - 5h30 et 24h.

C O U R B E S 19 et 20

Pourcentage d'animaux tranquilisés



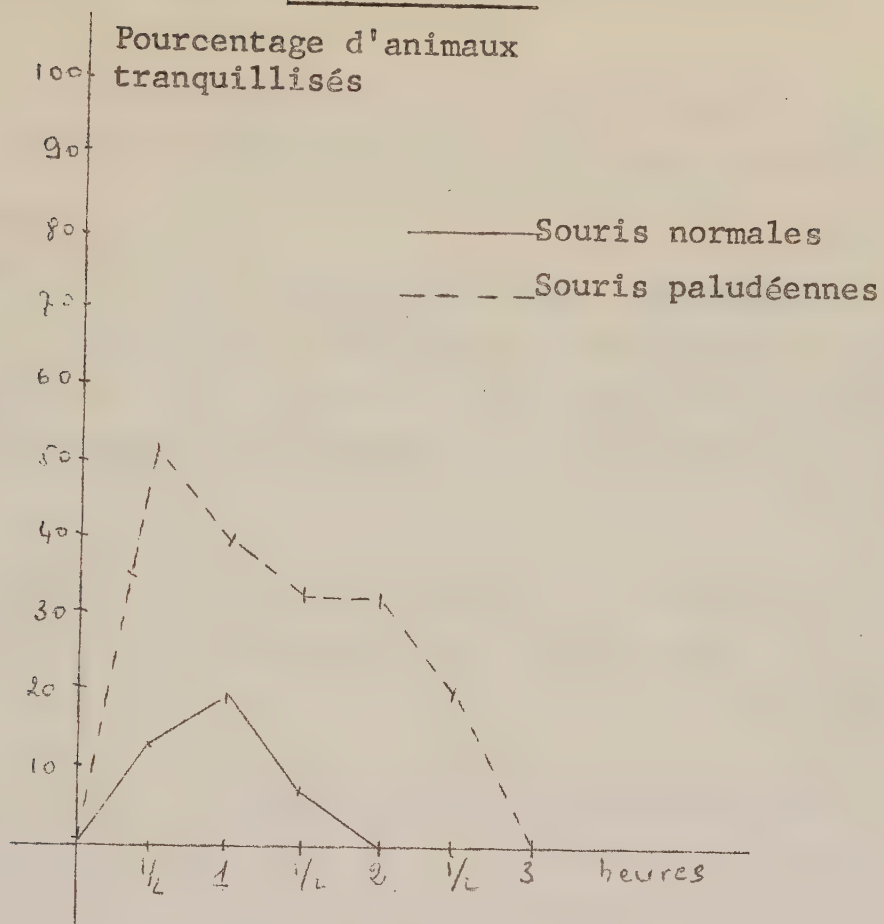
Pourcentage d'animaux tranquilisés



ACTION NEUROLÉPTIQUE DE LA CHLORPROMAZINE

CHEZ LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

C O U R B E 21



ACTION NEUROLEPTIQUE DE LA CHLORPROMAZINE
CHEZ LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

Les résultats sont traduits par les courbes 22 et 23.

Ici encore on voit une nette augmentation de l'action neuroleptique de la réserpine chez les animaux malades.

La réserpine étant un antisérotonine, nous avons recherché si l'état paludéen entraînait une modification de sensibilité à la sérotonine. Pour cela nous avons déterminé la toxicité par voie intraveineuse lente chez la Souris.

L'infusion d'une solution à 1,5 % à la vitesse de 0,2 ml/mn. a été faite à deux lots de 10 souris malades et saines.

Les résultats sont les suivants :

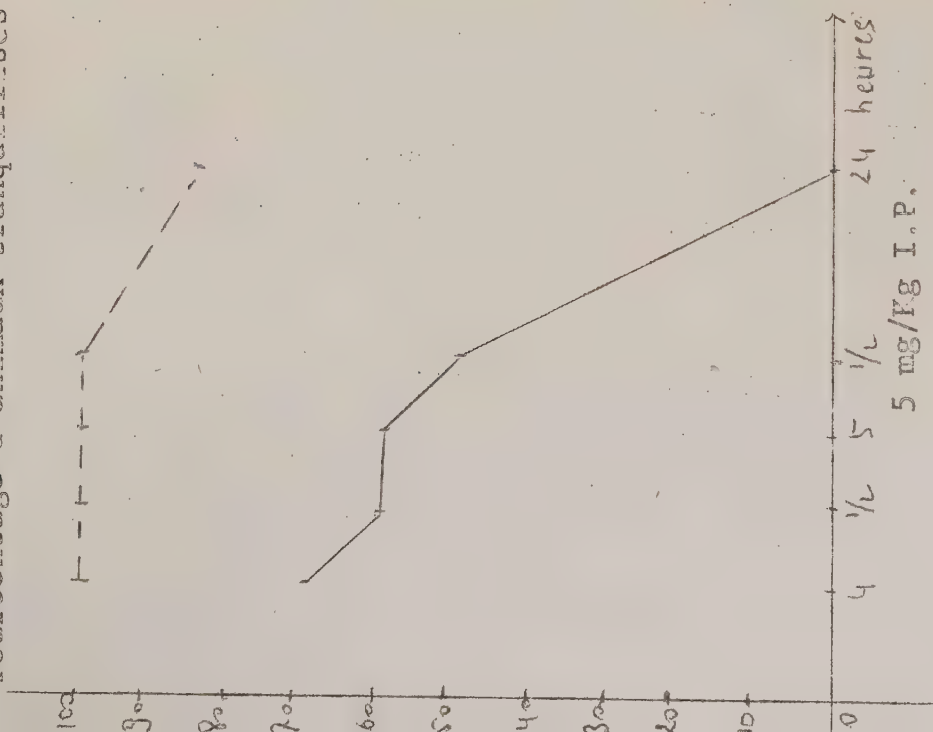
	: Souris normales	: Souris paludéennes
(Moyenne des	:	:
(doses minimales :	622 $\pm$ 44 mg/Kg	675 $\pm$ 35 mg/Kg
(mortelles :	:	:

Il n'y a pas de différence. Ce n'est donc certainement pas par une modification de sensibilité à la sérotonine que l'on peut expliquer l'augmentation de l'activité de la réserpine.

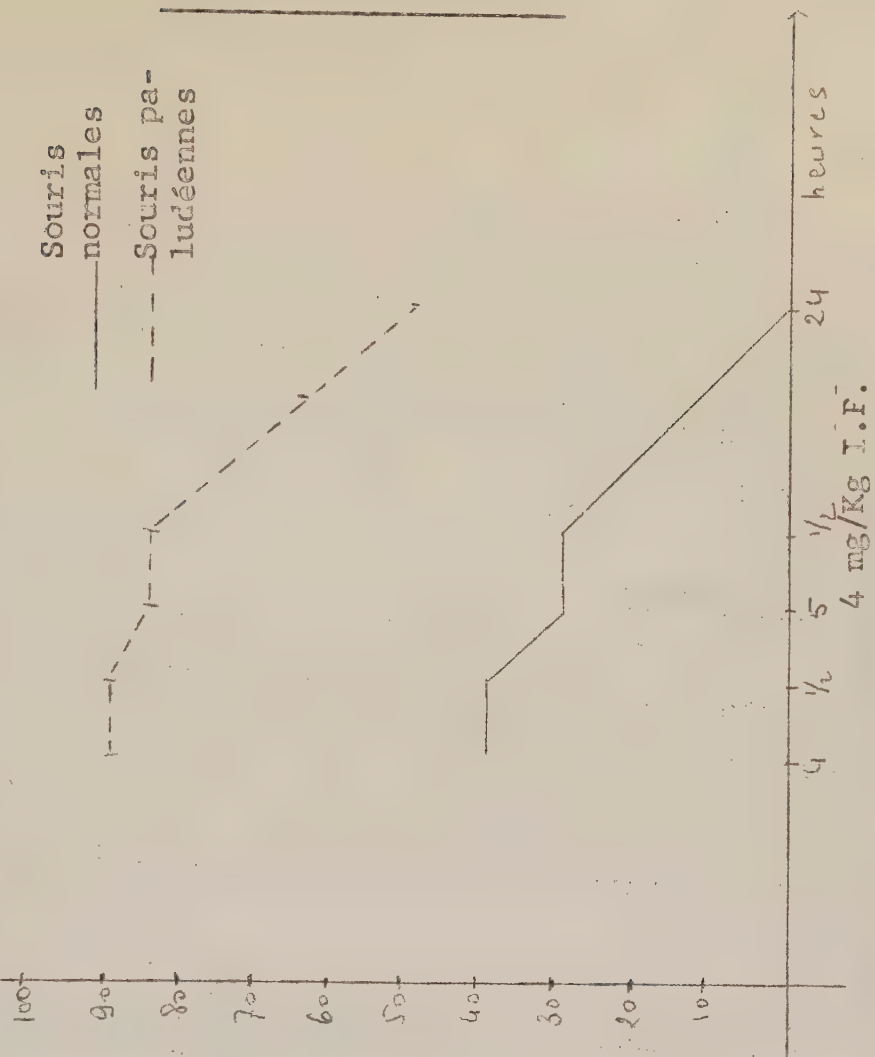
3) La Butyrophénone

La butyrophénone a été étudiée chez la Souris normale et paludéenne dans les mêmes conditions expérimentales que la chlorpromazine, aux doses de 5 et 7 mg/Kg

Pourcentage d'animaux tranquilisés



Pourcentage d'animaux tranquilisés



ACTION NEUROLEPTIQUE DE LA RESERPINE

CHEZ LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

administrées par voie intrapéritonéale.

Les résultats sont exprimés par les courbes 24 et 25.

Les animaux paludéens sont beaucoup plus sensibles à la butyrophénone que les animaux sains. Administrée à la dose de 5 mg/Kg par voie intrapéritonéale, la butyrophénone tranquillise un maximum de 35 % des animaux sains tandis que 75 à 80 % des paludéens le sont dans les mêmes temps.

4) Le Méprobamate

Nous avons étudié l'action tranquillisante du méprobamate chez la Souris normale et paludéenne à l'aide de deux méthodes :

- celle de l'épreuve de traction
- celle des modifications de la curiosité (planche à trous).

a) Epreuve de traction selon JULOU COURVOISIER

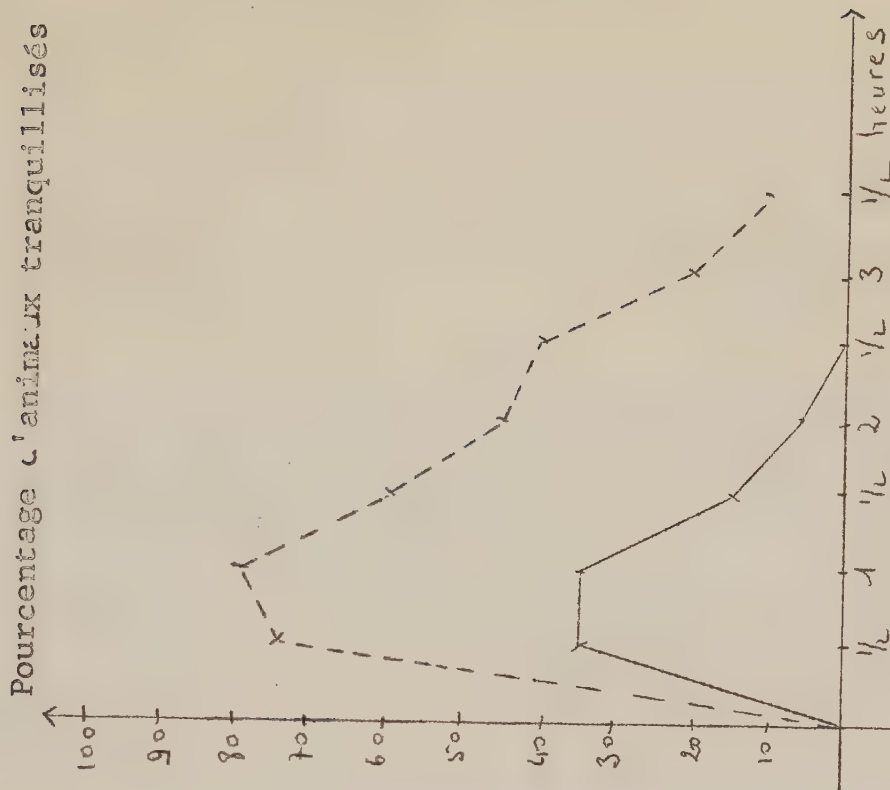
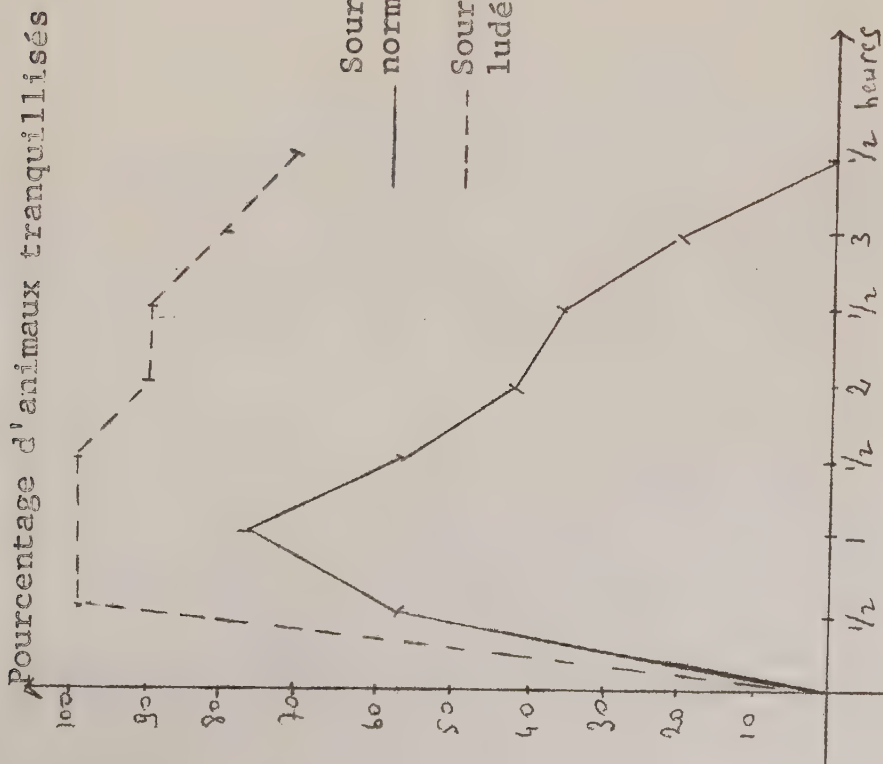
Nous avons administré par voie intrapéritonéale le méprobamate à la dose de 150 mg/Kg à deux lots de 20 souris paludéennes et 20 souris normales puis nous avons soumis ces animaux à l'épreuve du fil de traction toutes les demi-heures pendant 3 heures après l'administration du méprobamate. Les résultats sont exprimés par la courbe 26.

b) Epreuve de la planche à trous

La méthode mise au point par BOISSIER et SIMON (4) consiste à mettre une Souris sur un plan horizontal percé de trous selon des normes très définies et à compter

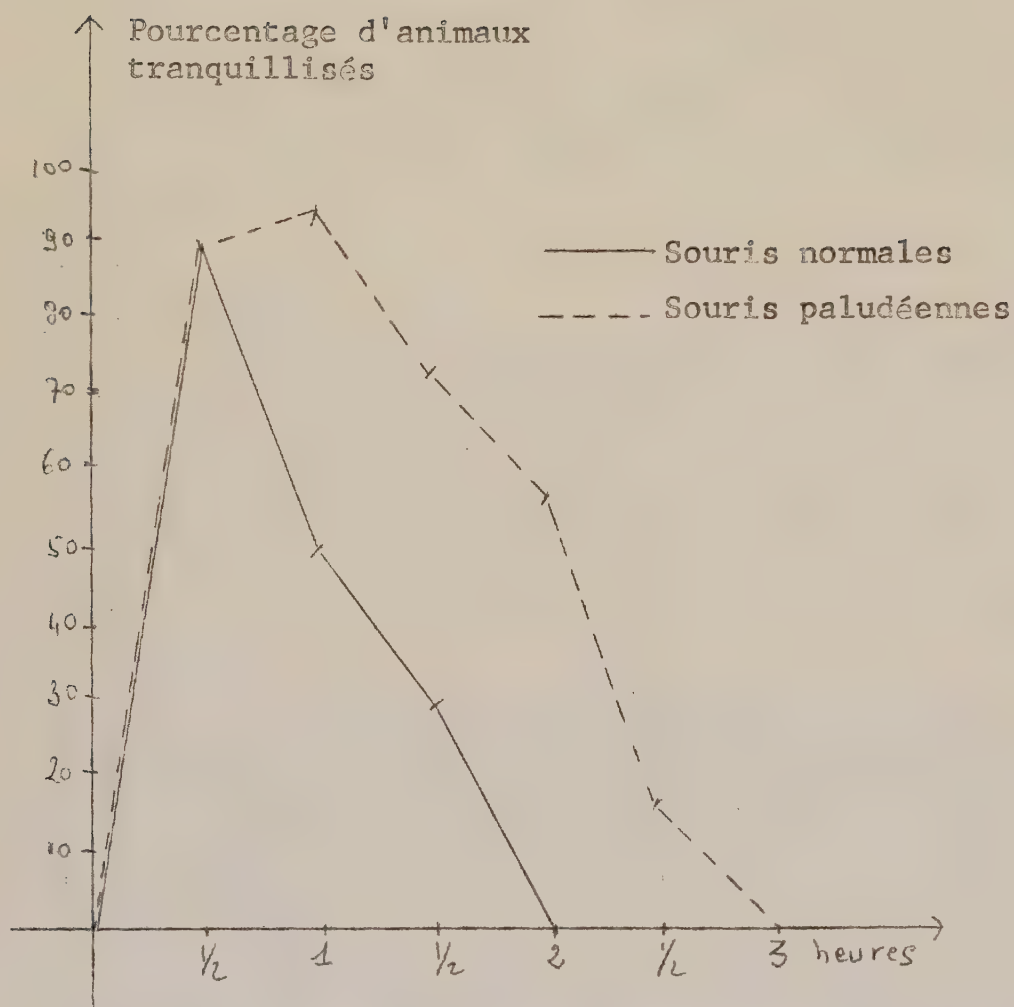
./...

C O U R B E S 24 et 25



ACTION NEUROLEPTIQUE DE LA BUTYRPHENONE

CHEZ LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE



ACTION TRANQUILLISANTE DU MEPROBAMATE (150 mg/Kg I.P.)
CHEZ LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

le nombre de trous explorés par l'animal par minute pendant les 5 premières minutes de son séjour sur ce plan. Un animal ne peut être utilisé qu'une fois. L'administration d'un neuroleptique ou tranquilisant diminue la curiosité de l'animal ; le nombre de trous explorés baisse en fonction du temps après l'administration puis remonte lorsque l'action du produit s'estompe.

Le méprobamate a donc été administré par voie orale à la dose de 100 mg/Kg à 4 lots de 10 souris normales et à 4 lots de 10 souris paludéennes, et nous avons observé la curiosité de ces animaux, 1/2 heure, 1 heure, 1 heure 1/2 et 2 heures après l'ingestion du produit. Cette curiosité a été ensuite comparée à celle d'animaux sains et malades n'ayant rien reçu.

Les résultats sont consignés dans le tableau n° 7 et sur la courbe n° 27.

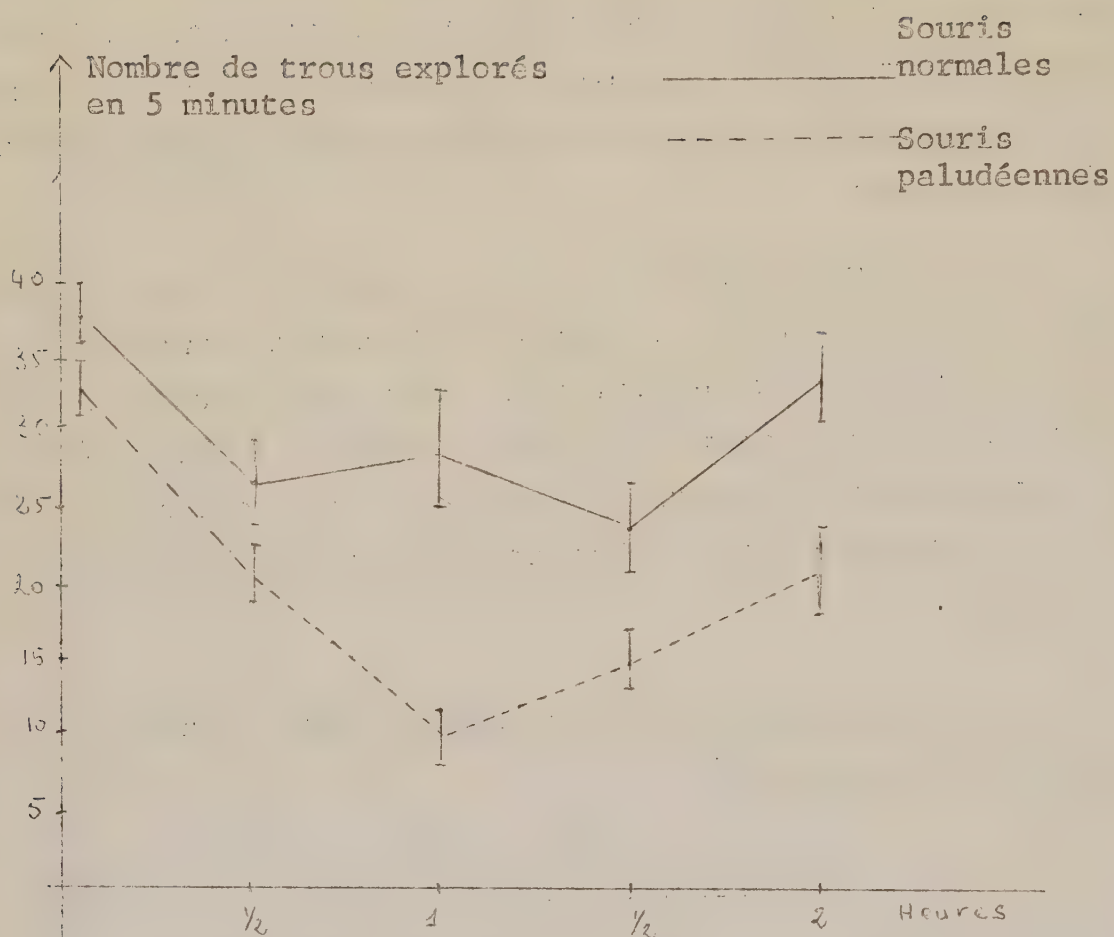
T A B L E A U N° 7

		Nombre moyen de trous explorés en 5 minutes			
		1/2 heure:	1 heure	1 heure 1/2:	2 heures
		après	après	après	après
		Méprobamate:	Méprobamate:	Méprobamate:	Méprobamate:
Souris normales	38 ± 2	27 ± 3	29 ± 4	24 ± 3	34 ± 3
Souris paludéennes	33 ± 2	21 ± 2	10 ± 2	15 ± 2	21 ± 3

Action tranquilisante du Méprobamate (100 mg/Kg V.O.)
chez la Souris normale et paludéenne

./...

C O U R B E 27



ACTION TRANQUILLISANTE DU MEPROBAMATE. (100 mg/Kg V.O.)
CHEZ LA SOURIS NORMALE ET PALUDEENNE

Le méprobamate exerce une action tranquillisante plus forte sur les souris paludéennes que sur les souris normales. Ainsi au maximum de son action (1 heure après son administration) nous observons entre les 2 lots une diminution de 65 % du nombre de trous explorés en 5 minutes.

CONCLUSION

Nous observons donc que les 4 psychotropes : neuroleptiques et tranquillisants étudiés ont leur pouvoir dépresseur modifié par l'état pathologique des animaux paludéens. Dans tous les cas il s'agit d'une exaltation de l'action du produit : l'action est plus forte et dure plus longtemps.

V - LES EXCITANTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Nous étudierons l'action de divers excitants agissant à des niveaux différents du système nerveux central sur les animaux paludéens et sains, nous verrons :

- l'amphétamine, à action cérébrale
- la strychnine, à action médullaire
- et deux agents convulsivants :
 - . le pentétrizol
 - . l'électrochoc

1) L'Amphétamine

Nous avons étudié l'action de l'amphétamine chez la Souris malade et saine afin de voir si l'état paludéen modifie la sensibilité des animaux à ce produit.

./...

Pour cela nous avons employé la technique de BURN et coll. (6) qui consiste à étudier la toxicité de l'amphétamine chez les souris groupées.

Dix souris saines groupées dans une même boîte et maintenues à 26° reçoivent par voie sous-cutanée 15 mg/kg d'amphétamine.

On administre dans les mêmes conditions la même quantité de produit à 10 souris paludéennes et l'on compte le nombre de morts 3 heures et 24 heures après l'injection. L'essai a été répété. Les résultats moyens sont exprimés dans le tableau n° 3.

T A B L E A U N° 3

(Nombre de morts	:	Souris normales	:	Souris paludéennes	)
(	:		:		)
(Après 3 heures	:	2	:	5	)
(	:		:		)
(Après 24 heures	:	7	:	7	)
(	:		:		)

Il n'y a pas de différence entre les deux lots de souris. L'état paludéen ne semble pas influencer la toxicité de groupe de l'amphétamine.

2) La Strychnine

Nous avons étudié la toxicité de la strychnine chez la Souris normale et paludéenne. Dans un premier temps nous avons administré par voie intrapéritonéale à 10 souris normales et 10 paludéennes d'un poids moyen voisin de 20g, 1 mg/Kg de strychnine en solution dans le soluté iso-

./...

tonique de ClNa. Nous avons noté pour chaque animal le temps d'apparition des convulsions et de la mort. Les résultats moyens sont les suivants :

	Temps d'apparition des convulsions	Temps d'apparition de la mort
Souris normales	334 ± 24 sec.	343 ± 29 sec.
Souris paludéennes	351 ± 25 sec.	364 ± 47 sec.

Les valeurs se recoupent, il n'y a pas de variation significative entre les deux lots d'animaux.

Dans un second temps nous avons déterminé la dose minimale mortelle de la strychnine administrée par voie intraveineuse lente chez la Souris normale et paludéenne.

Des lots de 20 animaux malades et 20 animaux sains ont reçu en infusion lente (0,1 ml/mn.) dans la veine caudale, une solution de strychnine dans le soluté isotonique de ClNa à la concentration de 0,075 mg/ml. On note le temps d'apparition des premières convulsions, de la phase tonique et de la mort. On peut ainsi calculer pour chaque animal la dose de produit nécessaire pour produire ces effets.

Les doses nécessaires pour produire la mort sont les suivantes :

	Souris normales	Souris paludéennes
Moyenne des doses minimales mortelles	1050 ± 50 μ g	840 ± 30 μ g

./...

Les variations entre ces 2 groupes ne sont pas significatives, la valeur t de Student n'étant que de 0,57.

3) Le Pentétrazol

Nous avons déterminé la dose minimale mortelle du pentétrazol administré par voie intraveineuse lente à la Souris normale et paludéenne, il n'y a pas de variation significative entre les deux lots de 10 animaux utilisés.

Les résultats sont les suivants :

	Souris normales	Souris paludéennes
Moyenne des doses minimales mortelles	1609 ± 20 mg/Kg	1809 ± 15 mg/Kg

4) Electrochoc

Nous avons étudié les effets de l'électrochoc chez la Souris et le Rat normaux et paludéens.

a) Chez la Souris

L'électrochoc est provoqué en appliquant sur le crâne de l'animal, légèrement en arrière des oreilles, 2 électrodes de cuivre entourées de coton imbibé de solution saline afin de favoriser le passage du courant. La décharge électrique est produite sous tension de 30 volts pendant 1/4 de seconde.

Dans ces conditions tous les animaux ont présenté une crise qui se décompose de la façon suivante :

./...

- crise tonique
- crise clonique
- une période de prostration suivie de récupération ou de la mort de l'animal.

Nous avons effectué cet essai sur 20 souris saines et sur 20 souris malades.

Les résultats sont les suivants :

	: Souris	: Souris
	: normales	: paludéennes
Durée moyenne de la crise tonique	: 13 sec.	: 15 sec.
Durée moyenne de la crise clonique	: 20 sec.	: 14 sec.
Temps moyen avant récupération ou mort	: 44 sec.	: 62 sec.
Pourcentage de mort	: 40 %	: 40 %

Il n'y a pas de variation significative entre ces deux lots.

b) Chez le Rat

L'expérience s'effectue dans les mêmes conditions que précédemment sur un lot de rats paludéens et normaux. Seul le voltage est plus élevé. Les animaux reçoivent une décharge électrique produite sous la tension de 70 volts pendant 1/4 de seconde.

Les animaux présentent une crise qui se décompose en une crise tonique, une crise clonique et un temps de prostration toujours suivi de récupération.

./...

Nous n'avons pas observé de différence de réaction entre les deux lots d'animaux.

CONCLUSION

Le paludisme à Plasmodium Berghei n'entraîne chez la Souris et le Rat aucune modification des réponses de ces animaux à des agents excitants du système nerveux central quelque soit le niveau d'action de ceux-ci.

CHAPITRE III

ACTION DES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX VEGETATIF CHEZ L'ANIMAL IMPALUDE

Dans le domaine du système nerveux autonome, nous avons limité notre étude à celle de trois médiateurs principaux : l'adrénaline et la nor-adrénaline d'une part, l'acétylcholine d'autre part. De façon générale nous avons étudié, la toxicité de ces corps et leur action sur la pression artérielle.

I - L'ADRENALINE

- Action sur la pression artérielle

Nous avons étudié l'action de l'adrénaline sur la pression artérielle chez le Rat blanc normal et paludéen infesté depuis environ 10 à 12 jours. Les animaux, mâles, d'un poids moyen homogène dans les deux lots, voisin de 230g sont anesthésiés par administration intrapéritonéale d'une dose de 1 g/Kg de carbamate d'éthyle en solution à 25 %. On dégagé la carotide et on la relie à un manomètre à mercure Palmer par l'intermédiaire d'un cathéter.

L'adrénaline est administrée en solution à la concentration 10^{-5} dans la veine du pénis au moyen d'une canule.

Les animaux reçoivent 5 et 10 $\mu\text{g/Kg}$ dans un volume de 0,05 et 0,1 ml/100g.

./...

Après avoir effectué cet essai sur 6 rats témoins et 9 rats paludéens, nous avons mesuré les hauteurs et les aires d'hypertension consécutives à l'injection d'adrénaline.

Les résultats sont consignés dans le tableau n° 9.

Ils montrent une légère diminution de la sensibilité des animaux paludéens vis-à-vis de l'adrénaline qui se traduit lors de l'administration de faibles doses (5 $\mu\text{g/Kg}$) par une diminution de 29 % hautement significative de la hauteur de l'hypertension et par une diminution de 32 % significative de l'aire d'hypertension correspondante.

- Toxicité

Nous avons déterminé la dose minimale mortelle de l'adrénaline par voie intraveineuse lente d'une part sur un lot de 10 souris normales et d'autre part sur un lot de 10 souris impaludées. L'administration a été faite dans les conditions suivantes : l'adrénaline a été mise en solution à la concentration 2.10^{-4} et injectée dans la veine caudale de la Souris à la vitesse de 0,1 ml/mn.

Dans ces conditions, les animaux impaludés sont morts en un temps variant de 135 à 260 secondes. Ils ont donc reçu un volume variant de 0,225 ml à 0,4 ml. La dose minimale mortelle moyenne est de $2,733 \pm 0,201$ mg/Kg.

Parallèlement les animaux sains résistaient beaucoup plus longtemps. Ainsi sur les 10 animaux du lot, 7 sont morts en un temps variant de 195 à 630 secondes

./...

T A B L E A U N° 9

Hauteur d'hypertension en cm		Aire d'hypertension en cm ²	
Adrénaline 5 γ/Kg		Adrénaline 5 γ/Kg	
Rats sains	Rats paludéens	Rats sains	Rats paludéens
4	3,6	6	5,5
3,3	4	4,9	6
6	3,5	9,5	5,5
4	3,5	5,8	5,4
5,4	2,8	8	5,5
6,5	3,2	9	3,8
	2,5		4,4
	4,2		7,7
	3,4		6,7
M=4,8±0,5 : M=3,4 ± 0,2		M=7,2 ±0,8 : M=5,6±0,4	
Diminution de 29 %		M=8,73±1,2 : M=5,94±0,6	
Hauteinent significative		M=16,67±2,63 : M=12,36±0,73	
F = 9,2 ⁺⁺		Diminution de 32 %	
		Diminution non significative	
		F = 5,48 ⁺	

(volume injecté de 0,325 à 1 ml). Pour les 3 souris restantes, nous avons dû interrompre l'infusion lente arbitrairement à 12 minutes, sans cependant obtenir la mort, en raison du grand volume injecté (1,2 ml). La dose minimale mortelle moyenne sur 7 animaux est de 5,824 mg/Kg.

Afin d'obtenir la mort des souris témoins en un temps convenable, nous avons utilisé une solution de concentration 10^{-3} infusée à la vitesse de 0,2 ml/mn. Dans ces conditions, on obtient, pour les deux lots des temps voisins de l'ordre de 2 minutes. La dose minimale mortelle est alors de 2,025 mg/Kg chez les témoins et de 2,622 mg/Kg pour les paludéens.

La variation entre les doses léthales d'adrénaline dans les deux groupes témoins s'explique par les modifications apportées à l'expérience. Dans le premier cas les quantités d'adrénaline injectées par unités de temps sont faibles et le catabolisme peut se faire au fur et à mesure jusqu'au moment où enfin les systèmes enzymatiques sont saturés. Dans le second cas au contraire la saturation se fait presque immédiatement et la dose mortelle est donc plus faible.

Le cas des animaux paludéens est plus simple. En raison de l'atteinte hépatique, quelque soit les conditions expérimentales, les possibilités de catabolisme sont très vite saturées et les doses léthales sont voisines dans les deux cas.

./...

II - NOR-ADRENALINE

- Action sur la pression artérielle

Nous avons observé l'action hypertensive de la Nor-Adrénaline chez le Rat normal et le Rat paludéen dans les mêmes conditions expérimentales que celles décrites précédemment pour l'adrénaline. Ainsi que l'on peut le voir sur le tableau n° 10, il n'a été observé aucune différence, ni sur la hauteur ni sur l'aire d'hypertension.

- Toxicité

La dose minimale mortelle de la nor-adrénaline a été déterminée par voie veineuse lente sur un lot de 10 souris normales et sur un lot de 10 souris paludéennes. La solution de nor-adrénaline de concentration 10^{-3} a été infusée à la vitesse de 0,1 ml/mn.

Les résultats suivants ne présentent pas de différence significative.

	Souris normales	Souris paludéennes
Moyenne des doses (minimales mortelles I.V.	$2,2 \pm 0,4$ mg/Kg	$1,9 \pm 0,4$ mg/Kg

IV - ACETYLCHOLINE

- Action sur la pression artérielle

L'acétylcholine aux doses de 5 et 10 μ g/Kg a été injectée à des rats normaux et paludéens, et nous avons observé et mesurée les hauteurs et les aires d'hypotension.

Les résultats sont consignés dans le tableau n° 11.

T A B L E A U N° 10

Hauteur d'hypertension en cm				Aire d'hypertension en cm ²			
Nor-Adrénaline 5 γ/Kg				Nor-Adrénaline 10 γ/Kg			
Rats sains	Rats paludéens	Rats sains	Rats paludéens	Rats sains	Rats paludéens	Rats sains	Rats paludéens
2,9	2,5	4,1	4,5	13,10	5,95	14,64	8,06
2,5	3,5	4	4	1,29	6,43	6,04	9,50
4,5	3	6,1	4,2	5,76	2,49	9,88	5,28
1,9	2	3,4	3	7,05	3,50	6,38	5,52
4,3	3,1	6,1	4,1		10,99	10,65	11,56
1,6	1,9	5	3		7,20	4,27	6,72
	1,8		3,4		2,88		4,27
	2,6		4,1		7,39		7,63
(M= 2,9 ± 0,5:M=2,5 ± 0,2:M=4,7 ± 0,4:M= 3,7 ± 0,2:M= 6,80±2,4:M= 5,20±1,7:M=8,64 ± 1,5:M= 6,5±0,9)							
Pas de différence significative				Pas de différence significative			
				Pas de différence significative			

T A B L E A U N° 11

Hauteur d'hypotension en cm				Aire d'hypotension en cm ²			
Acétylcholine 5 γ/Kg				Acétylcholine 5 γ/Kg			
Rats sains	Rats paludéens	Rats sains	Rats paludéens	Rats sains	Rats paludéens	Rats sains	Rats paludéens
2,5	4	3	5,1	3,12	4,70	3,07	3,79
4	4,5	4,9	4,7	2,59	2,35	3,12	2,68
2,5	4,7	2,6	5,3	2,92	4,08	4,12	7,63
4,7	3,2	5,6	4	2,25	4,22	0,96	9,88
3,1	4	4,2	4,8	3,64	15,26	6,24	5,76
1,6	4,2	2,7	5,5	5,04	1,77		2,35
	3,7		4,2		4,46		4,65
	3,8		3		2,97		4,03
	3,4		3,4		2,97		7,05
M= 3,1 ± 0,6: M=3,9 ± 0,1: M=3,8 ± 0,5: M= 4,4 ± 0,3: M= 3,26±0,4: M=4,75 ± 1,3: M= 3,50±0,9: M=5,31 ± 0,8							
Différence non significative				Augmentation 46 % non significative			
Différence non significative				Augmentation 52 % non significative			

On voit qu'il n'y a aucune différence significative ; on peut cependant remarquer que les variations entre les lots témoins et paludéens sont dans tous les cas des augmentations des effets, qui sont d'ailleurs plus nets sur l'appréciation des aïres que des hauteurs d'hypotension. Ces variations seraient vraisemblablement dues à une diminution de l'action de la cholinestérase, consécutive à l'atteinte hépatique des rats paludéens.

- Toxicité

L'acétylcholine a été administrée à la Souris dans les mêmes conditions expérimentales que les médiateurs précédents. La concentration de la solution injectée est de 2.10^{-3} et la vitesse d'infusion de 0,1 ml/mn.

Lors de l'infusion à la Souris, nous avons observé et noté le temps d'apparition des premiers symptômes d'intoxication se traduisant par des troubles de la locomotion et le temps d'apparition de la mort.

Le tableau n° 12 indique les doses moyennes d'Acétylcholine nécessaires pour obtenir ces deux signes :

./...

T A B L E A U N° 12

	Troubles de la locomotion	Mort
Souris normales	$19,1 \pm 2,8$ mg/Kg	$36,2 \pm 1,9$ mg/Kg
Souris paludéennes	$5,7 \pm 0,9$ mg/Kg	$27,3 \pm 1,8$ mg/Kg
Variation	Diminution de 70% ⁺⁺ F = 22,7 F 99 % = 8,18	Diminution de 24% ⁺⁺ F = 11,5 F 99 % = 8,18

Nous avons observé une très grande augmentation de la toxicité de l'acétylcholine se traduisant par une diminution de 70 % de la dose entraînant les premiers symptômes d'intoxication et une diminution de 24 % de la dose minimale mortelle.

- Action de l'acétylcholine sur le duodénum de Rat ,

Nous avons tenté de voir si les modifications d'action de l'acétylcholine observées in vivo se retrouvaient in vitro au niveau du duodénum isolé de Rat. Pour cela nous avons déterminé selon la technique de MAGNUS sur des duodénum isolés provenant de rats sains et de rats paludéens, les doses seuil contracturantes d'acétylcholine, ainsi que les doses provoquant une contraction maximale.

./...

Dans les mêmes conditions nous avons recherché pour une dose moyenne d'acétylcholine la dose d'atropine qui diminue de 50 % l'action de la dose d'acétylcholine utilisée.

Nous n'avons observé aucune différence entre le lot de rats sains et le lot de rats paludéens. L'action de l'acétylcholine n'est modifiée par le Plasmodium Berghei que chez l'animal entier ce qui confirme l'hypothèse.

CONCLUSION

Par l'atteinte hépatique qu'il confère, le paludisme à Plasmodium Berghei entraîne une modification des réactions des animaux à certains médiateurs du système nerveux végétatif.

. Dans le domaine adrénérgique :

Il provoque une légère diminution de l'action hypertensive de l'adrénaline et dans certaines conditions une nette augmentation de la toxicité.

La toxicité et l'action tensionnelle de la noradrénaline ne sont pas modifiées.

. Dans le domaine cholinérgique :

Il provoque en raison de la diminution des cholinestérases (FABIANI, ORFILA, PRADES (12)), une légère augmentation du temps d'action de l'acétylcholine se traduisant plus par une augmentation de l'aire d'hypotension que par une augmentation de l'hypotension elle-même. La toxicité de l'acétylcholine est également fortement augmentée.

./...

CHAPITRE IV

MEDICAMENTS DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE :

LES CURARES

CHEZ L'ANIMAL IMPALUDE

Nous avons étudié l'action curarisante de la succinylcholine, de la d-tubocurarine et de son antagoniste la prostigmine sur la jonction sciatique soléaire du Rat normal et paludéen.

Technique

Les rats mâles d'un poids moyen voisin de 200g sont anesthésiés par injection intrapéritonéale de 1 g/Kg d'une solution à 25 % d'uréthane dans le soluté de chlorure de sodium à 9 %.

Le nerf sciatique est dégagé et ligaturé dans sa fraction la plus centrale, puis on place à demeure sous la ligature une électrode bipolaire. Enfin le doigt médian de la patte correspondante est relié à un tambour manipulateur couplé avec un tambour inscripteur. Toute stimulation du nerf sciatique provoque une contraction de la patte qui se traduit sur le cylindre enregistreur par un trait vertical d'autant plus grand que la concentration est plus forte.

Les caractéristiques de la stimulation électrique sont les suivantes :

./...

- largeur : 5 ms.
- fréquence : 6 stimulations par seconde.
- voltage submaximal : environ 1 volt.

Administration des produits étudiés

Chaque Rat reçoit successivement dans la veine du pénis, les trois produits de la façon suivante :

1) La succinylldicholine. Trois injections successives à 12 minutes d'intervalle de 500 $\mu\text{g/Kg}$ sous un volume de 0,5 ml/Kg.

2) La d-tubocurarine. Deux injections successives, l'une 15 minutes après la troisième administration de succinylldicholine, l'autre 50 minutes après. La dose est à chaque fois de 100 $\mu\text{g/Kg}$ sous un volume de 1 ml/Kg.

3) La prostigmine. Injection 2 minutes après la dernière administration de d-tubocurarine. La dose est de 100 $\mu\text{g/Kg}$ sous un volume de 1 ml/Kg.

Expression des résultats

1) La Succinylldicholine

L'injection d'un curarisant provoque une diminution ou un arrêt complet de la transmission de l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice qui se traduit par une diminution ou une absence de contraction de la patte.

Les trois injections successives de succinylldicholine entraînent des inhibitions de plus en plus fortes des contractions.

./...

Si l'on exprime par H la hauteur de la contraction avant curare, par h la différence entre H et la hauteur de la plus faible contraction après injection de curare, on peut formuler l'inhibition maximale pour cent par l'expression suivante :

$$\frac{h}{H} \times 100$$

On peut ainsi calculer le pourcentage d'inhibition maximale pour chaque injection de succinylcholine au Rat du lot témoin et du lot infesté.

Les résultats moyens sont les suivants :

	1 ^{re} injection	2e injection	3e injection
Rats témoins	65 %	86 %	87 %
Rats paludéens	63 %	85 %	93 %

Il n'y a pas de différence entre les deux lots d'animaux.

2) La d-tubocurarine et la prostigmine

L'injection de d-tubocurarine provoque un arrêt complet des contractions qui peut durer de 5 à 10 minutes. L'administration de prostigmine lors de cet arrêt des contractions permet une récupération plus rapide de la transmission de l'influx nerveux. Le pourcentage de récupération peut s'exprimer de la façon suivante :

$$100 \times \frac{\text{Hauteur de la contraction après prostigmine}}{\text{Hauteur de la contraction avant d-tubocurarine}}$$

Nous avons calculé ce pourcentage de récupération pour chaque Rat des 2 lots, 1, 2, 3, 4, 5 minutes après injection de prostigmine.

Les résultats moyens sont les suivants :

(Temps après prostigmine	: 1 mn.	: 2 mn.	: 3 mn.	: 4 mn.	: 5 mn.)
(Rats témoins	: 43 %	: 63 %	: 74 %	: 79 %	: 83 %)
(Rats paludéens	: 52 %	: 64 %	: 70 %	: 76 %	: 78 %)

Il n'y a pas de différence entre les deux lots. L'état paludéen ne semble apporter aucune modification de la sensibilité du Rat vis-à-vis de la succinylcholine de la d-tubocurarine et de la prostigmine.

C O N C L U S I O N

C'est dans le but d'apporter une contribution à un problème de pathopharmacodynamie que nous avons comparé les modifications de l'activité de certains médicaments par l'état pathologique : le paludisme animal.

Après avoir rappelé les conditions d'infestation par Plasmodium Berghei des deux espèces d'animaux utilisées, la Souris blanche Cobs et le Rat blanc Wistar, nous avons, après avoir décrit le parasite, précisé les conditions d'utilisation des animaux ainsi impaludés.

Nous avons été limitée, en raison des espèces facilement infectables, à l'étude de certains médicaments :

du système nerveux central
du système nerveux végétatif
de la jonction neuromusculaire.

Nos résultats ont été les suivants :

- 1) Action des médicaments du système nerveux central
 - a) les anesthésiques généraux et les hypnotiques

De façon générale l'état paludéen augmente la sensibilité des animaux aux anesthésiques généraux et aux hypnotiques.

Ainsi le temps de sommeil induit par l'éther est augmenté de 107 à 310 % chez les animaux malades.

./...

Celui provoqué par le mébubarbital est augmenté chez les animaux impaludés de 210 %.,

Et celui provoqué par le penthiobarbital est augmenté de 548 %.

Ces trois médicaments sont ceux dont l'activité est la plus modifiée par la maladie.

L'uréthane et le phénobarbital présentent une activité accrue mais dans des proportions moindres et cependant significatives. Ainsi le temps de sommeil induit par l'uréthane est augmenté de 53 à 86 % et celui induit par le phénobarbital est augmenté de 104 %.

b) les anesthésiques locaux

Nous avons étudié l'activité anesthésique locale de conduction de la procaine et de la cocaïne.

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les animaux sains et paludéens vis-à-vis de l'activité de la cocaïne.

Par contre l'activité de la procaine est nettement augmentée chez les animaux malades. En effet on obtient une action maximale avec une concentration de 0,5 % chez les souris paludéennes et de 1 % chez les souris témoins.

De plus la dose minimale mortelle moyenne déterminée par voie intraveineuse lente est abaissée de façon hautement significative chez les animaux impaludés.

Il semble que l'atteinte hépatique provoquée par l'état paludéen puisse expliquer cette augmentation de l'action de la procaine.

c) les analgésiques

Seule la morphine a été étudiée au cours de ce travail. Son activité est très nettement abaissée.

Nous avons pu noter, après l'administration de 3, 4 et 5 mg/Kg de morphine, des diminutions de l'activité analgésique de ce médicament de 77 %, 70 % et 69 % chez les animaux malades.

Cette variation n'est pas propre au domaine de l'analgésie ; en effet nous avons observé que le phénomène de Straub provoqué par la morphine est beaucoup moins fort chez les souris impaludées que chez les souris saines.

De même l'activité dépressive de la morphine sur la respiration est beaucoup moins importante chez le Rat malade que chez le Rat sain.

La température centrale et la glycémie d'une part, la présence du parasite d'autre part, ne pouvant être tenus pour responsables de cette modification d'activité, nous n'avons pu retenir comme hypothèse que l'altération des surrénales observée dans ce paludisme. Nous savons en effet que la surrénalectomie diminue l'analgésie morphinique.

d) les neuroleptiques et tranquillisants

Nous avons étudié quatre médicaments psychotropes : la chlorpromazine, la réserpine, la butyrophénone et le méprobamate.

D'après l'épreuve du fil de traction de JULOU COURVOISIER ces médicaments tranquillisants présentent une activité neuroleptique accrue chez la Souris paludéenne par rapport à la Souris normale.

En effet le pourcentage de souris tranquillisées passe par exemple de :

20 % chez la Souris normale à 53 % pour la Souris paludéenne ayant reçu 1 mg/Kg de chlorpromazine S.C.

et de

35 % dans le premier lot à 75 % dans le second après 5 mg/Kg de butyrophénone I.P.

De plus l'activité de ces médicaments est de plus longue durée chez les animaux malades.

Ainsi 24 heures après l'administration à des souris normales de 5 mg/Kg par voie intrapéritonéale de réserpine, on ne décèle plus d'activité neuroleptique tandis que dans les mêmes conditions 85 % des souris impaludées sont encore tranquillisées.

On ne peut expliquer ce phénomène par une différence de sensibilité à la sérotonine car nous avons vu que la toxicité de ce produit est la même chez les souris normales et paludéennes.

Enfin l'activité neuroleptique de 150 mg/Kg de méprobamate administré par voie intrapéritonéale n'est plus décelable après deux heures chez la Souris saine alors qu'à ce même temps 58 % des souris paludéennes sont encore tranquillisées et qu'il faut attendre 3 heures

après l'administration pour ne plus déceler aucune action neuroleptique.

e) les excitants du système nerveux central

Nous avons étudié 4 agents excitants :

trois chimiques :

l'amphétamine à action cérébrale,
la strychnine à action médullaire,
le pentétrazol convulsivant

un physique :

l'électrochoc

Nous n'avons observé dans aucun cas de différence de sensibilité entre les animaux malades et les animaux sains.

2) Action des médicaments du système nerveux végétatif

Nous nous sommes limitée aux observations faites sur les trois médiateurs principaux du système nerveux végétatif :

l'adrénaline
la nor-adrénaline et
l'acétylcholine

Dans le domaine adrénergique l'activité tensionnelle et la toxicité par voie intraveineuse de la nor-adrénaline ne sont pas modifiées chez les animaux paludéens. En ce qui concerne l'adrénaline, les réactions sont plus complexes. A faible dose l'activité tensionnelle est légèrement diminuée, à forte dose elle n'est pas modifiée. La toxicité par voie intraveineuse lente ne varie pas si l'adrénaline

est injectée en solution concentrée. Au contraire si elle est administrée en solution diluée la toxicité est très fortement diminuée chez les souris paludéennes.

Dans le domaine cholinergique, l'activité tensionnelle de l'acétylcholine n'est pas modifiée en intensité mais elle est de plus longue durée.

La toxicité par voie intraveineuse lente est fortement augmentée.

Cette augmentation de l'activité sensible in vivo n'est pas retrouvée in vitro sur le duodénum isolé de Rat. En effet les doses seuil contracturantes d'acétylcholine sont les mêmes sur les duodénum de rats malades et sains.

3) Action des médicaments de la jonction neuromusculaire

Nous avons étudié l'action curarisante de la succinylcholine, de la d-tubocurarine et de son antagoniste la prostigmine sur la jonction sciatique soléaire du Rat normal et malade.

Les réponses à ces réactifs des rats des deux lots sont comparables, l'état paludéen ne modifiant pas l'activité de ces médicaments.

Ainsi dans le cas du paludisme expérimental, nous retrouvons aussi des modifications de l'activité de certains médicaments, soit dans le sens d'une augmentation, soit dans le sens d'une diminution. Comme il a été observé en présence d'autres états pathologiques, les inhibitions enzymatiques dues à l'atteinte hépatique ou

surrénale, de même que les autres altérations organiques produites par la maladie, ne permettent pas d'expliquer tous les phénomènes observés et nous avons souvent été réduite à formuler des hypothèses qui sont difficilement controlables. Ceci montre à quel point il est nécessaire, toutes les fois qu'on le peut, de faire l'inventaire des modifications pharmacodynamiques en fonction d'un état pathologique donné, ceci ayant d'une part pour intérêt pratique d'attirer l'attention du clinicien sur la prudence avec laquelle il doit utiliser certains médicaments chez certains malades et d'autre part pour intérêt théorique d'inciter à approfondir les raisons de ces modifications que les altérations anatomiques, physiologiques et biochimiques créées par la maladie, ne permettent pas d'expliquer.

B I B L I O G R A P H I E

- 1) AMOUR F.E., d', SMITH D.L. -

A method for determining loss of pain sensation.

J. Pharmacol., 1941, 72, 74.79.

- 2) BOISSIER J.R. -

L'utilisation du test de la traction, test de JULOU COURVOISIER, pour l'étude des psycholeptiques.

Thérapie, 1960, 15, 1170.74.

- 3) BOISSIER J.R., PAGNY J. -

Etude pharmacodynamique d'un neuroleptique majeur, le halopéridol.

Thérapie, 1960, 15, 481.87.

- 4) BOISSIER J.R., SIMON R. -

La réaction d'exploration chez la Souris.

Thérapie, 1962, 17, 1225.1232.

- 5) BOURRINET P. -

Etude chez l'animal de l'influence de l'alcoolisation aiguë et chronique sur l'activité des médicaments.

Thèse Doct. Pharm. Etat, PARIS 1964.

- 6) BURNS J.H., HOBBS R. -

A test for tranquillizing drugs.

Arch. Int. Pharmacodyn., 1958, 113, 290.295.

./...

- 7) DESCHIENS R., LAMY L. -
Infection expérimentale du Lapin.
Bull. Soc. Path. Exot., 1951, 44, 401.5.
- 8) DURAND P., MATHIS M. -
Sensibilité du Hamster doré au Plasmodium Berghei,
Vinck et Lips, 1948.
C.R. Soc. Biol., 1951, 145, 29.31.
- 9) FABIANI G., CLAUSSE J., FULCHIRON G. -
Intérêt de la réticulocytose sanguine dans le
paludisme expérimental du Rat blanc à Plasmodium
Berghei.
Ann. Inst. Pasteur, 1952, 82, 721.3.
- 10) FABIANI G., ORFILA J. -
Caractères généraux du Paludisme expérimental de
la Souris blanche par Plasmodium Berghei.
Ann. Inst. Pasteur, 1954, 87, juillet, 38.45.
- 11) FABIANI G., ORFILA J., ATTALI P. -
Variation de glycémie et glycogène hépatique pen-
dant le paludisme.
C.R. Soc. Biol., 1961, 155, 1631.32.
- 12) FABIANI G., ORFILA J., PRADES M. -
Choc palustre chez la Souris avec le Plasmodium
Berghei.
C.R. Soc. Biol., 1958, 152, 588.9.
- 13) FABIANI G., VARGUES R., FULCHIRON G., GRELLET P. -
Différentes voies d'administration du Plasmodium
Berghei chez le Rat blanc et la Souris blanche.
C.R. Soc. Biol., 1951, 145, 1156.7.

- 14) FABIANI G., VARGUES R., FULCHIRON G., GRELLET P.,
VERAIN A. -

Facteurs et signification de la période pré-patente
dans le paludisme à Plasmodium Berghei.

Bull. Soc. Path. Exot., 1951, 44, 580.85.

- 15) FABIANI G., VARGUES R., GRELLET P., CLAUSSE J. -

Influence de la splénectomie sur des rats blancs
spontanément guéris d'une infection expérimentale
à Plasmodium Berghei.

C.R. Soc. Biol., 1951, 145, 1131.1134.

- 16) FAUQUET J.P. -

Etat nutritionnel et activité des médicaments. Ap-
plications à l'animal hyperlipidique.

Thèse Doct. Etat, Pharm., PARIS 1969.

- 17) FOUSSARD-BLANPIN O. -

Etude de l'activité analgésique du chlorhydrate de
morphine chez le Rat normal et chez le Rat cancé-
reux porteur d'une ascite de Zajdela.

C.R. Soc. Biol., 1966, 160, (6), 1316.19.

- 18) FROMMEL Ed. -

Variations de l'action de la morphine en relation
avec certains états pathologiques et physiologi-
ques.

Arzn. Forschung., 1965, 15, n° 1, 80.1.

- 19) GAILLARD H., LAPIERRE J. -

Effets de la splénectomie sur l'évolution et les
rechutes de l'infection à Plasmodium Berghei
(Vinck et Lips) chez le Rat blanc.

C.R. Soc. Biol., 1950, 144, 402.3.

./...

20) GAILLARD H., LAPIERRE J. -

Modifications hématologiques dans le Paludisme
à Plasmodium Berghei chez la Souris.

Bull. Soc. Path. Exot., 1950, 43, 317.320.

21) GAILLARD H., LAPIERRE J. -

Recherche sur le développement initial de Plas-
modium Berghei.

Bull. Soc. Path. Exot., 1950, 43, 410.17.

22) GOLDEN A., OVERMAN R.A. -

Experimental cortical necrosis of adrenal gland
in the monkey in diphtheria and malaria.

Am. J. Clin. Path., 1949, 19, 899.906.

23) GOODMAN L.S., GILMAN A. -

The pharmacological basis of therapeutics.

3e edit. 1966, The Macmillan Company NEW-YORK.

24) GREENBERG J., NADEL E.M., COATNEY G.R. -

The influence of strain, sex and age of mice on
infection with Plasmodium Berghei.

J. of Infection Diseases, 1953, 93, 96.100.

25) HAZARD R., RAVASSE J. -

Hydrolyse de la novocaïne par le sérum sanguin.

C.R. Soc. Biol., 1945, 139, 13.65.

26) JACKSON G.J. -

The effects of cortisone on Plasmodium Berghei
infection in the white rat.

J. Infections diseases, 1955, 97, 152.9.

./...

27) JACOB J. -

Action analgésique de la morphine. Sa détermination expérimentale et son analyse pharmacologique.

Act. Pharmacol., 1954, 7e série, 127.171.

28) LAROCHE M.J. -

Sur la sensibilité de l'animal tuberculeux à l'activité pharmacodynamique des médicaments.

Thèse Doct. Pharm. Etat, Dactyl., PARIS 1957.

29) LEVADITI C., VAISMAN H. -

Histopathologie de l'infection provoquée chez la Souris par le Plasmodium Berghei, le Rat, réservoir de virus.

Bull. Soc. Path. Exot., 1950, 43, 693.696.

30) LOUW J.W. -

Etude du paludisme expérimental de la Souris blanche à Plasmodium Berghei (Vinck et Lips).

Thèse Doct. Univ., mention Sciences, PARIS 1954.

31) MERCADO T.L., COATNEY G.R. -

The cours of blood induced Plasmodium Berghei infection in white rats.

J. Nat. Malaria Soc., 1951, 10, 359.365.

32) MERCADO T.L., COATNEY G.R. -

The cours of the blood induced Plasmodium Berghei infection in white mices.

J. Parasitol., 1951, 37, 479.482.

33) ORFILA J. -

Le paludisme expérimental de la Souris blanche.

Thèse Doct. Méd., ALGER 1955.

34) PODEVIN R. -

Recherches pharmacodynamiques chez l'animal rendu diabétique par l'alloxanne.

Thèse Doct. Etat Pharm., PARIS 1967.

35) QUEVAUVILLER A. -

Activité des médicaments en fonction de l'état pathologique expérimental.

Actualités pharmacologiques, 1967, 20, 133.167.

36) QUEVAUVILLER A., CHARTIER J. -

Activité analgésique du chlorhydrate de morphine chez la Souris normale et chez la Souris infestée par Trypanosoma Brucei.

Bull. Acad. Vét. Fr., 1967, 40, 143.45.

37) QUEVAUVILLER A., LOUW J.W. -

Etude du Plasmodium Berghei chez la Souris blanche de laboratoire. Morphologie. Evolution dans le sang et les organes. Réactions histopathologiques.

Biologie Médicale, 1955, 44, n° 3, 347.374.

38) SCHNEIDER J., SCHNEIDER C.R. -

Absence d'incubation au cours de passage de Souris à Souris par voie intrapéritonéale.

Bull. Soc. Path. Exot., 1950, 43, 324.25.

39) SERGENT E. -

Observations d'infestation latente d'emblée avec prémunition correlative dans le paludisme expérimental à Plasmodium Berghei du Rat blanc.

C.R. Acad. Sciences, 1954, 239, 524.525.

40) SERGENT E., PONCET A. -

Etude expérimentale du Paludisme à Plasmodium Berghei. II. Stade d'infection latente métacritique.

Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, 1955, 33, n° 3, 195.222.

41) SERGENT E., PONCET A. -

Etude expérimentale du Paludisme des rongeurs à Plasmodium Berghei.

III. Résistance innée.

Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, 1955, 33, n° 4,
287.306.

42) SERGENT E., PONCET A. -

Etude expérimentale du Paludisme des rongeurs à Plasmodium Berghei.

IV. Résistance acquise.

Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, 1956, 34, n° 1,
1.51.

43) SERGENT E., PONCET A. -

Etude expérimentale du Paludisme expérimental des rongeurs à Plasmodium Berghei.

V. Morphologie du parasite.

Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, 1956, 34, n° 2,
139.180.

44) SERGENT E., PONCET A. -

Note sur la résistance innée à Plasmodium Berghei des gerbilles de l'Afrique du Nord.

Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, 1956, 34, n° 4,
494.495.

45) SERGENT E., PONCET A. -

L'ingestion de Plasmodium Berghei peut contaminer.

Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, 1957, 35, n° 3,
201.2.

46) SERGENT E., PONCET A. -

Résistance innée du Hérisson au paludisme des rongeurs à Plasmodium Berghei.

Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, 1957, 35, n° 3,
203.9.

47) SINGH N.N., BASU P.C. -

Adrenal insufficiency of the host in Plasmodium Knowlesi malaria.

Indian J. Malariol., 1961, 15, 53.56.

48) TASSIN M. -

Contribution à l'étude du Plasmodium Berghei.

Thèse Doct. Méd., PARIS 1951.

49) THER L. -

Zur Prüfung der lokalanaesthetischen Wirkung des Pantocain und des 4-n-Butylamino-salicylsäure dimethylaminoäthyl-esters im Tierversuch.

Arzneimittel Forschung, 1953, 3, 345.8.

50) TUSYUBZHANOVA C.R. -

Functional state of the liver in tropical malaria patients.

Ser. Fiziol. i. Med., 1954, n° 2, 77.83.

51) VAN DER BERGHE L., VINCK I., CHARDOME M. -

La phase tissulaire de Plasmodium Berghei.

Ann. Soc. Belge de Méd. Trop., 1950, 30, 79.82.

52) VINCK I., LIPS M. -

Un nouveau Plasmodium d'un rongeur sauvage du Congo, Plasmodium Berghei.

Ann. Soc. Biol. Med. Trop., 1948, 29, 97.106.

T A B L E . . . D E S . . . M A T I E R E S

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION :	1
CHAPITRE I : Le Paludisme des rongeurs à <u>Plasmo-</u> <u>dium Berghei</u>	3
I. L'Agent infectant : <u>Plasmodium Ber-</u> <u>ghei</u>	3
II. Facteurs modifiant la réceptivité des rongeurs au Plasmodium Berghei.	5
III. Evolution et signes de la maladie chez la Souris et le Rat.....	6
a- chez la Souris	7
b- chez le Rat	9
IV. Obtention des animaux impaludés uti- lisés lors de ce travail	13
CHAPITRE II : Action des médicaments du système nerveux central sur l'animal impaludé	17
I. Les Anesthésiques généraux et les hypnotiques.	17
1- L'Ether	17
2- L'Uréthane	18
3- Les barbituriques	20
- Phénobarbital	20
- Mébubarbital sodique	22
- Penthiobarbital.....	22
II. Les Anesthésiques locaux	26
1- La Procaïne	28
2- La Cocaïne	33

III.	Analgésiques	38
	La Morphine	39
IV.	Les Neuroleptiques et Tranquilli- sants.	52
	1- La Chlorpromazine	53
	2- La Réserpine	53
	3- La Butyrophénone	56
	4- Le Méprobamate	58
V.	Les Excitants du Système Nerveux Central.	63
	1- L'Amphétamine	63
	2- La Strychnine	64
	3- Le Pentétrozol	66
	4- Electrochoc	66
CHAPITRE III	: Action des médicaments du Système Nerveux Végétatif chez l'animal impaludé	69
I.	L'Adrénaline	69
II.	Nor-Adrénaline	73
III.	Acétylcholine	73
CHAPITRE IV	: Médicaments de la jonction neuro- musculaire : Les Curares chez l'animal impaludé	79
	1- La Succinylcholine	80
	2- La d-tubocurarine et la prostig- mine	81
CONCLUSION	:	83
BIBLIOGRAPHIE	:	91
TABLE DES MATIERES	:	99

